



# Modélisation de l'infection par le VIH, identification et aide au diagnostic

Djomangan Adama Ouattara

## ► To cite this version:

Djomangan Adama Ouattara. Modélisation de l'infection par le VIH, identification et aide au diagnostic. Automatique / Robotique. Ecole Centrale de Nantes (ECN); Université de Nantes, 2006. Français. NNT: . tel-00120086v2

**HAL Id: tel-00120086**

**<https://theses.hal.science/tel-00120086v2>**

Submitted on 12 Sep 2010

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

École Centrale de Nantes

Université de Nantes

École Doctorale

SCIENCES ET TECHNOLOGIES  
DE L'INFORMATION ET DES MATÉRIAUX

Année 2006

Thèse de DOCTORAT

# Modélisation de l'infection par le VIH, identification et aide au diagnostic

Diplôme délivré conjointement par  
l'École Centrale de Nantes et l'Université de Nantes

Spécialité :

Automatique et Informatique Appliquée

Présentée et soutenue publiquement par

**Djomangan Adama OUATTARA**

le 22 Septembre 2006  
à l'École Centrale de Nantes

JURY :

<b>Président :</b>	Alain RICHARD,	Professeur, Université de Nancy I.
<b>Rapporteurs :</b>	Sophie TARBOURIECH,	Directeur de Recherche CNRS.
	Xiaohua XIA,	Professeur, Université de Pretoria.
<b>Examineurs :</b>	Daniel COMMENGES,	Directeur de Recherche INSERM.
	Claude MOOG,	Directeur de Recherche CNRS.
	François RAFFI,	Professeur, Université de Nantes, CHU.

N° B.U. :

N° ED 0366 – 265

---

**Directeur de thèse :** Claude MOOG.

**Laboratoire :** IRCCyN, Institut de Recherche en Communications et Cybernétique de Nantes,  
UMR-CNRS 6597.



◇  
J'espère que ce travail contribuera à faire avancer la recherche scientifique  
vers la découverte et la mise en place de nouvelles approches de traitement (*via des*  
*outils mathématiques*) dans la lutte contre le SIDA.  
◇

À ma mère *OUATTARA Peuguin*  
et  
à mon père *OUATTARA Fénéssigué Y.*



# Modélisation de l'infection par le VIH, identification et aide au diagnostic

par

OUATTARA Djomangan Adama

Lab. : IRCCyN – 1, Rue de la Noë, BP 92101, 44332 Nantes Cedex 03

Tel. : +33(0)2 40 37 69 33 / Fax. : +33(0)2 40 37 69 00

Web. : <http://www.irccyn.ec-nantes.fr>

## Résumé

Les patients infectés par le VIH se voient proposer des traitements anti-viraux lourds (avec des effets secondaires handicapants) qui sont destinés à être mis en place à vie. Les différentes souches de virus, les mutations, les résistances ou tout simplement les spécificités de chaque patient conduisent parfois à interrompre ou à modifier le traitement après quelques semaines d'observation.

Ce travail de thèse s'inscrit dans une thématique pluridisciplinaire et son objectif a été d'étudier la modélisation mathématique de l'évolution de l'infection VIH/SIDA pour une aide précoce au diagnostic clinique. Notre approche consiste à modéliser l'évolution des dynamiques de l'infection – essentiellement la dynamique de la charge virale, du taux de CD4 et de CD8 – dans le but de prédire son évolution. Cette modélisation met en jeu plusieurs paramètres (liés à la virulence du virus et à l'état du système immunitaire du malade) qui nous permettent d'interpréter et de caractériser certains phénomènes encore mal connus de l'infection. Ce rapport présente donc l'identification (l'estimation) des paramètres de l'infection à partir des mesures cliniques standard (à savoir la charge virale, le taux de CD4 et de CD8), ainsi que la manière dont ces paramètres peuvent être utilisés pour l'aide à la prise en charge thérapeutique du malade. D'un point de vue technique, il a fallu développer des méthodes d'identification *ad hoc* qui permettent de calculer les paramètres de l'infection à partir d'un faible nombre de mesures.

Les résultats obtenus – grâce à un essai clinique mis en place par le CHU de Nantes – montrent que les patients en échec thérapeutique, peuvent être précocement détectés par l'analyse mathématique de leurs paramètres respectifs.

Ce rapport présente dans un premier temps la modélisation de l'infection VIH, avec un aperçu des modèles standard qui existent ainsi que deux nouveaux modèles que nous avons introduits pour le besoin de cette étude. Ensuite, l'identifiabilité des systèmes dynamiques en temps continu et discret y est présentée. Nous montrons que les modèles étudiés sont identifiables à partir des données cliniques usuelles. Enfin, nous présentons l'identification des paramètres des modèles à partir des données cliniques et son application à l'aide au diagnostic clinique.

**Mots-clés :** *VIH, SIDA, Modélisation, Identification, Identifiabilité, Systèmes dynamiques, Aide au diagnostic.*

# Modelling of the HIV infection, identification and aid for the diagnosis

by

OUATTARA Djomangan Adama

Lab. : IRCCyN – 1, Rue de la Noë, BP 92101, 44332 Nantes Cedex 03

Tel. : +33(0)2 40 37 69 33 / Fax. : +33(0)2 40 37 69 00

Web. : <http://www.irccyn.ec-nantes.fr>

## Abstract

HIV patients have to get a life-time therapy. The latter has to be adapted to the evolution of the infection taking into account virus mutations, resistance, immunological and virological failures.

The goal of this research work was to study the mathematical modelling the HIV/AIDS infection for an early aid to the clinical diagnosis of HIV/AIDS patients. Our methods consist in modelling the kinetics of the dynamics of the infection – mainly the dynamic of the viral load, the counts of CD4 and CD8 T-cells) to predict their evolutions. These models take into account several parameters (related to the virus effectiveness and to the immune system status) and enable us to characterize some phenomena of the infection that are now misunderstood. This report presents the identification (the estimation) of the parameters of the HIV infection from standard clinical data (that means the viral load, the CD4 and the CD8 counts). We introduced new estimation methods that allow computing the parameters of the infection with a very limited number of data. We show how these estimated parameters can be used to help clinicians in the therapeutical care of the patients. Our results show that therapeutical failures can be predicted mathematically thanks to a clinical trial initiated by the CHU (University Hospital Centre) of Nantes.

To begin, this report presents the HIV infection modelling, with an overview of standard models that exist and two new models that we introduced for this study. Then, the identifiability of continuous-time and discrete-time systems are presented. We show that the presented models are all identifiable from the clinical data. Finally, we present the parameters identification and their uses for an aid to the clinical diagnosis.

**Key-words :** *HIV, AIDS, Modelling , Identification, Dynamical Systems, Aid for clinical diagnosis.*

## Remerciements

*J'aimerais adresser mes remerciements*

à mon encadrant et directeur de thèse M. Claude Moog, grâce à qui j'ai eu l'opportunité de travailler sur ce sujet de recherche passionnant. De par son implication effective dans cette thèse, sa rigueur dans le travail et ses solides connaissances scientifiques, il a su me guider (aussi bien dans la vie du laboratoire que dans ces travaux de recherche) durant mon année de DEA et ces 3 années thèse à l'IRCCyN.

à M. Xiaohua Xia, pour nous avoir initié à cette thématique de recherche. Ses conseils, et ses visites annuelles à l'IRCCyN, ont fortement contribué à l'avancée de ces travaux. J'espère que cette collaboration entre l'IRCCyN et l'Université de Pretoria continuera et s'enrichira dans l'avenir.

au CHU de Nantes, qui a financé le protocole EDV05 et sans lequel nous n'aurions jamais eu les données cliniques qui ont permis de mener à bon terme ce travail. En particulier, je souhaite remercier

- M. François Raffi, responsable du service d'infectiologie du CHU de Nantes. De par son ouverture d'esprit, il est toujours resté attentif à nos demandes et a toujours porté beaucoup d'intérêts à ces travaux.
- Mme Florence Bugnon, avec qui nous avons travaillé en étroite collaboration depuis mon DEA (en 2003). Ses connaissances et ses conseils nous ont éclairés et ont guidés nos premiers pas dans ce travail de recherche.
- Mme Cécile François, qui a supervisé le protocole EDV05. Elle a toujours été attentive à nos questions et demandes durant cet essai clinique.
- Mme Virgine Ferré, virologue au CHU de Nantes. Ses conseils nous ont été d'une grande aide.
- M. Thomas Jovelin, informaticien et gestionnaire de la base de données NADIS du CHU. Merci d'avoir pris le temps de sortir et classer les données rétrospectives dont nous avons eu besoin durant ces années.

aux membres du jury : Mme Sophie Tarboureich, M. Xiaohua Xia, M. Alain Richard, M. Daniel Commenges, François Raffi, M. Claude Moog pour les conseils et suggestions apportées après examination du rapport de thèse.

à M. Bruno Courant, pour ses conseils lors des cours du module "*Estimation des incertitudes*" de l'école doctorale. Ces conseils m'ont été d'une grande aide dans l'élaboration de la deuxième partie de cette thèse.

à tous mes collègues de l'IRCCyN (en particulier de l'Équipe commande), avec qui il y a toujours eu une ambiance de travail amicale au sein du laboratoire.



## Publications (mise à jour)

### Revue internationale

1. D. A. Ouattara, M.-J. Mhawej and C. H. Moog, *Clinical tests of therapeutical failures based on mathematical modeling of the HIV infection*. IEEE Transactions on Automatic Control, Vol. 53, Joint Special Issue with IEEE Transactions on CAS I, pp. 230-241, Jan. 2008.

### Chapitre de livre

1. D. A. Ouattara and C. H. Moog, *Mathematical Analysis of the HIV infection : an aid for early diagnosis of therapies*. Invited speaker for the CNRS-NSF workshop on "Biology and control theory : current challenges", April 24-25, 2006, Toulouse, France. Book chapter to be published in "Biology and control theory : current challenges", Lecture Notes in Control and Information Sciences (LNCIS), Springer Verlag, 2007.

### Conférences internationales

1. D. A. Ouattara and C. H. Moog, *Identification, linéarisation et commande optimale du modèle 3D de l'infection VIH-1*, Conférence Internationale Francophone d'Automatique (CIFA 2006), May 2006, Bordeaux, France.
2. C. H. Moog, D. A. Ouattara, C. François-Brunet, F. Bugnon, V. Ferre, E. Andre-Garnier and F. Raffi, *Mathematical modelling of HIV infection for an aid in the early diagnosis of therapeutical failures*, XVI International AIDS Conference, August 2006, Toronto, CANADA, Ref. : CDA0120.
3. D. A. Ouattara, *Mathematical Analysis of the HIV-1 Infection : Parameter Estimation, Therapies Effectiveness and Therapeutical Failures*, 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'05), September 2005, Shanghai, China.
4. D.A. Ouattara, F. Bugnon, F. Raffi and C.H. Moog, *Parameters Identification of an HIV/AIDS Dynamical Model*, 13th International Symposium on HIV and Emerging Infectious Diseases (ISHEID), June 2004, Toulouse, France.

### Conférences nationales

1. D. A. Ouattara, C. H. Moog, *Identification des paramètres du modèle dynamique de l'infection VIH et évaluation thérapeutique*, Workshop satellite de JOBIM sur "Modèles Dynamiques : Réseaux Métaboliques et interactions hôte-pathogènes", Jun 2006, Bordeaux, France.
2. C. H. Moog, D. A. Ouattara, C. François-Brunet, F. Bugnon, V. Ferre, E. Andre-Garnier and F. Raffi, *Modélisation mathématique de l'infection VIH pour une aide à l'évaluation précoce du succès ou de l'échec thérapeutique*, 1er Forum de l'ANRS de recherches fondamentales et cliniques sur le VIH : du patient au laboratoire, April 2006, Institut Pasteur, Paris, France.

### Publications en milieu socio-économique

1. D. A. Ouattara, C. Moog et F. Bugnon, *Les méthodes de l'automatique pour l'évaluation des multithérapies anti-VIH/Sida*, Journal Phare Ouest N° 35, pp.17, Janvier 2005, Nantes, France, [http://www.dr17.cnrs.fr/Com/Phare/Phare\\_Ouest\\_35.pdf](http://www.dr17.cnrs.fr/Com/Phare/Phare_Ouest_35.pdf).
2. M. Lescroart, D.A. Ouattara, C. Moog et F. Bugnon, *Les traitements du Sida en équation*, Journal du CNRS N° 183, pp. 11, Avril 2005, Nantes, France, <http://www2.cnrs.fr/presse/journal/2088.htm>.
3. P. Wester, D.A. Ouattara et C. Moog, *Le traitement du sida amélioré grâce à des équations mathématiques*, Journal Presse Océan, 7 mai 2005, Nantes, France, <http://www.irccyn.ec-nantes.fr/hebergement/Publications/2005/2224.jpg>.

# Table des matières

<b>I</b>	<b>Préliminaires - Biologie</b>	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Biologie : l'infection VIH/SIDA</b>	<b>9</b>
2.1	Le virus VIH/SIDA . . . . .	9
2.2	Le système immunitaire . . . . .	10
2.2.1	Les lymphocytes T CD8+ . . . . .	11
2.2.2	Les lymphocytes T CD4+ . . . . .	11
2.3	Les thérapies antirétrovirales . . . . .	11
2.3.1	Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (RTI) . . . . .	12
2.3.2	Les inhibiteurs de la protéase (PI) . . . . .	12
2.4	Les différents stades de la maladie . . . . .	13
2.5	Conclusion . . . . .	14
<b>3</b>	<b>Modélisation mathématique de l'infection VIH</b>	<b>15</b>
3.1	Introduction . . . . .	15
3.2	Le Modèle 3D . . . . .	16
3.2.1	La prolifération des CD4 . . . . .	18
3.3	Modélisation de la dynamique des T8 . . . . .	19
3.3.1	Le Modèle 4D avec la dynamique des T8 (4Dctl) . . . . .	20
3.3.2	Le Modèle 5D avec la dynamique des T8 (5Dctl) . . . . .	22
3.4	Conclusion . . . . .	24
<b>II</b>	<b>L'identifiabilité des systèmes dynamiques</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>Identifiabilité des systèmes en temps continu</b>	<b>27</b>
4.1	Introduction . . . . .	27
4.2	Concepts et définitions . . . . .	28
4.3	Identifiabilité entrée/sortie (algébrique) . . . . .	29
4.3.1	L'identifiabilité locale faible et forte . . . . .	29
4.3.2	Caractérisation de l'identifiabilité entrée/sortie . . . . .	31
4.3.3	Concept algébrique de l'identifiabilité e/s . . . . .	33
4.4	Mise en œuvre et application aux modèles 3D, 4Dctl et 5Dctl . . . . .	35
4.4.1	Mise en œuvre de la vérification de l'identifiabilité . . . . .	35
4.4.2	Identifiabilité e/s du modèle 3D . . . . .	37
4.4.3	Identifiabilité e/s du modèle 4Dctl . . . . .	40

4.4.4	Identifiabilité e/s du modèle 5Dctl . . . . .	45
4.4.5	Récapitulatif des propriétés d'identifiabilité des modèles 3D, 4Dctl, 5Dctl . . . . .	51
4.5	Conclusion . . . . .	52
<b>5</b>	<b>Identifiabilité des systèmes en temps discret</b>	<b>53</b>
5.1	Introduction . . . . .	53
5.2	Concepts et définitions . . . . .	53
5.3	Identifiabilité entrée/sortie (algébrique) . . . . .	54
5.3.1	Caractérisation de l'identifiabilité entrée/sortie . . . . .	55
5.3.2	Caractérisation algébrique de l'identifiabilité e/s . . . . .	56
5.4	Mise en œuvre et applications . . . . .	57
5.5	Conclusion . . . . .	58
<b>6</b>	<b>Relations entre identifiabilité en continu et identifiabilité en discret</b>	<b>61</b>
6.1	Introduction . . . . .	61
6.1.1	Discrétisation . . . . .	61
6.1.2	Implémentation sous <i>Mathematica</i> . . . . .	63
6.2	Identifiabilité en continu <i>vs</i> identifiabilité en discret . . . . .	64
6.2.1	Cas des systèmes discrétisés à l'ordre $r = 1$ . . . . .	64
6.2.2	Cas des systèmes discrétisés à l'ordre $r > 1$ . . . . .	69
6.2.3	Conclusions . . . . .	72
<b>III</b>	<b>L'aide au diagnostic</b>	<b>73</b>
<b>7</b>	<b>Identification des paramètres de l'infection</b>	<b>75</b>
7.1	Introduction . . . . .	75
7.2	Présentation du problème d'identification . . . . .	76
7.2.1	Description des données cliniques . . . . .	76
7.3	Estimation des paramètres de l'infection : approche du type Monte-Carlo . . . . .	79
7.3.1	Choix d'un critère optimal du type moindres carrés . . . . .	79
7.3.2	Description de la procédure d'estimation des paramètres . . . . .	80
7.3.3	Application au modèle 3D . . . . .	82
7.3.4	Implémentation d'un logiciel de calcul . . . . .	88
7.4	L'analyse par intervalle : une alternative pour l'estimation ? . . . . .	89
7.4.1	Les motivations de cette approche . . . . .	89
7.4.2	Contexte et définitions . . . . .	89
7.4.3	Propagation des contraintes et contracteurs . . . . .	91
7.4.4	Optimisation par inversion ensembliste . . . . .	92
7.4.5	Application à l'estimation des paramètres de l'infection VIH . . . . .	94
7.5	Conclusion . . . . .	95

<b>8</b>	<b>L'aide au diagnostic</b>	<b>97</b>
8.1	Introduction . . . . .	97
8.2	Les échecs thérapeutiques d'un point de vue clinique . . . . .	98
8.3	Les échecs thérapeutiques d'un point de vue mathématique . . . . .	98
8.3.1	L'échec immunologique . . . . .	99
8.3.2	L'échec virologique . . . . .	99
8.3.3	Description du protocole d'étude clinique EDV05 . . . . .	100
8.3.4	Résultats de l'étude clinique EDV05, l'aide au diagnostic . . . . .	103
8.4	Conclusion . . . . .	106
<b>IV</b>	<b>Commande optimale de l'infection</b>	<b>107</b>
<b>9</b>	<b>Sur la commande optimale de l'infection VIH</b>	<b>109</b>
9.1	Introduction . . . . .	109
9.2	Linéarisation et commande optimale du modèle 3D . . . . .	110
9.2.1	Linéarisation du modèle 3D . . . . .	110
9.2.2	Commande de la dynamique de l'infection avec suivi de trajectoire . . . . .	112
9.2.3	Problème standard (problème de régulation avec stabilité interne) . . . . .	112
9.2.4	Application au modèle 3D . . . . .	114
9.3	Conclusions et Perspectives . . . . .	116
<b>V</b>	<b>Conclusions et Perspectives</b>	<b>117</b>
<b>10</b>	<b>Conclusions et Perspectives</b>	<b>119</b>
10.1	Synthèse . . . . .	119
10.2	Contributions de la thèse . . . . .	120
10.3	Recommandations . . . . .	121
10.4	Perspectives et problèmes ouverts . . . . .	121
<b>VI</b>	<b>Annexes</b>	<b>123</b>
<b>A</b>	<b>Calculs</b>	<b>125</b>
A.1	Expressions de $S, T, U, V, W, X, Y$ . . . . .	125
<b>B</b>	<b>Fonctionnement du logiciel de calcul</b>	<b>127</b>
B.1	Principe de fonctionnement . . . . .	127
B.2	Description de l'interface Web . . . . .	127
B.3	Vocabulaire des variables utilisées par le logiciel . . . . .	128
B.4	Description des fonctions et procédures C/C++ utilisées . . . . .	128

<b>C</b>	<b>Données cliniques et paramètres des patients de l'essai EDV05</b>	<b>133</b>
C.1	Patient 01xxxx . . . . .	133
C.2	Patient 02xxxx . . . . .	134
C.3	Patient 03xxxx . . . . .	135
C.4	Patient 04xxxx . . . . .	136
C.5	Patient 05xxxx . . . . .	137
C.6	Patient 06xxxx . . . . .	138
<b>VII</b>	<b>Listes des Tables &amp; Figures</b>	<b>139</b>
<b>VIII</b>	<b>Index &amp; Bibliographie</b>	<b>147</b>

Première partie

Préliminaires - Biologie



# Quelques Notations et Définitions

Sauf mention du contraire, nous adopterons les notations suivantes :

- $x$  : vecteur d'état ( $x \in \mathbb{R}^n$ ).
- $y$  : vecteur de sortie ( $y \in \mathbb{R}^p$ ).
- $u$  : vecteur d'entrée ( $u \in \mathbb{R}^m$ ).
- $\theta$  : vecteur de paramètre ( $\theta \in \mathbb{R}^q$ ).
- $\mathcal{M}$  : un sous ensemble ouvert de  $\mathbb{R}^n$ .
- $\mathcal{P}$  : un sous ensemble ouvert de  $\mathbb{R}^q$ .
- $\mathcal{U}$  : un sous ensemble ouvert de  $\mathbb{R}^m$ .
- $\mathcal{Y}$  : un sous ensemble ouvert de  $\mathbb{R}^p$ .
- $\mathcal{V}_\theta$  : un voisinage de  $\theta$ .
- $\mathcal{C}_{\mathcal{U}}^k[0, T]$  : ensemble des entrées admissibles  $k$  fois continuellement dérivables sur  $[0, T]$ .
- $\text{vect}_{\mathcal{K}}\{\mathcal{H}\}$  : espace vectoriel (associé au corps  $\mathcal{K}$ ) engendré par les vecteurs de  $\mathcal{H}$ .
- $\{x\}_{n_0}^{n_N}$  : ensemble des séquences de  $x$  défini par  $\{x_{n_0}, x_{n_1}, \dots, x_{n_N}\}$ .
- $L_{f(\cdot, u, \theta)} = \frac{\partial}{\partial x} f(\cdot, u, \theta)$  : opérateur différentiel de Lie.
- $\mathcal{L}_{f(\cdot, u)}$  : opérateur avance  $\equiv$  approximation polynomiale de l'opérateur de Lie  $L_{f(\cdot, u)}$ .
- $\Sigma_\theta^c$  : système en temps continu (qui dépend du vecteur paramètre  $\theta$ ).
- $\Sigma_\theta^d$  : système en temps discret (qui dépend du vecteur paramètre  $\theta$ ).
- $x^{(k)} = \frac{d^k x}{dt^k}$  :  $k^e$  dérivée totale de  $x$  par rapport au temps. Ne pas confondre avec  $x^k = \underbrace{x \times x \times \dots \times x}_{k \text{ fois}}$ .
- $\mathbb{IR}$  : ensemble des intervalles de  $\mathbb{R}$ .
- $[x]$  : intervalle de  $\mathbb{IR}$ .
- $\mathbf{x}$  : boîte (produit cartésien d'intervalles) de  $\mathbb{IR}^n$ .
- $w([x])$  : largeur de  $[x]$ .
- $\overline{x}$  : borne supérieure de  $[x]$  ( $= \text{ub}(x)$ ).
- $\underline{x}$  : borne inférieure de  $[x]$  ( $= \text{lb}(x)$ ).
- $[f]$  : fonction intervalle.
- $\sqcap$  : intersection intervalle.
- $\sqcup$  : union intervalle.
- $\mathcal{C}_{\mathbb{X}}[x]$  : contracteur  $\Rightarrow$  contraction de  $[x]$  sur le sous ensemble  $\mathbb{X}$ .
- $\mathcal{L}$  : Liste de boîtes (en Analyse par Intervalle).
- $\text{Pop}(\mathcal{L})$  : retirer le premier élément de la liste  $\mathcal{L}$ .
- $\text{Pull}(\mathcal{L})$  : retirer le dernier élément de la liste  $\mathcal{L}$ .
- $\text{Push}(\mathcal{L}, a)$  : ajouter l'élément  $a$  à la fin de la liste  $\mathcal{L}$ .
- $\text{Stack}(\mathcal{L}, a)$  : ajouter l'élément  $a$  au début de la liste  $\mathcal{L}$ .
- $c.i.$  : condition initiale.
- $\text{CI}_{50\%}$  : Intervalle de Confiance à 50%.
- $\text{IQR}$  : Interquartile Range (*français* : Intervalle interquartile).

- 
- $T$  : taux de CD4 sains (dans les modèles 3D, 4Dctl & 5Dctl).
  - $T^*$  : taux de CD4 infectés (dans les modèles 3D, 4Dctl & 5Dctl).
  - $V$  : charge virale (dans les modèles 3D, 4Dctl & 5Dctl).
  - $T_{\text{CTL}}$  : taux de CTL (dans le modèle 4Dctl).
  - $T_{\text{CTL}a}$  : taux de CTL actifs (dans le modèle 5Dctl).
  - $T_{\text{CTL}n}$  : taux de CTL naïfs (dans le modèle 5Dctl).
  - $T_{\text{CTL}e}$  : taux de CTL effecteurs.
  - $T_{\text{CTL}p}$  : taux de CTL précurseurs.
-



- **Amplicor HIV-1 Monitor v1.5<sup>TM</sup>** (essai ~) : technique de mesure de la charge virale (*via* RT-PCR) de la firme Roche.
- **ARV** : antirétroviral, antirétroviraux.
- **AZT** : ou Zidovudine, premier ARV contre le VIH, c'est un INTI (inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse).
- **bDNA** : la technique bDNA (branched DNA) est une technique d'amplification du signal viral détecté à l'aide d'une sonde d'ADN.
- **CD4 ou CD4+** : cellule du système immunitaire possédant la protéine CD4 sur sa membrane, appelée aussi T4, Th (pour T helper), T auxiliaire.
- **CD8 ou CD8+** : cellule cytotoxique du système immunitaire possédant la protéine CD8 sur sa membrane, appelée aussi T8, Tc ou CTL
- **copie** (~ d'ARN) : une copie d'ARN est un brain d'ARN viral mesuré dans le sang. La charge virale est évaluée en copies/ml (ou cp/ml).
- **CTL** : pour Cytotoxic T-Lymphocyte  $\equiv$  cellule cytotoxique, appelée aussi Tc (*voir* CD8+).
- **CV** : charge virale.
- **e/e** : entrée/état.
- **e/s** : entrée/sortie.
- **EDV05** : Etude de la Dynamique du VIH 2005, intitulé de l'essai clinique initié au CHU de Nantes.
- **INTI** : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse (*anglais* : nRTI).
- **INNTI** : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse (*anglais* : nnRTI).
- **Intégrase** : enzyme responsable de l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule infectée.
- **IP** : Inhibiteur de la Protéase (*anglais* : PI).
- **LTNP** : Long-Term Non-Progressor  $\equiv$  état d'auto-immunisation persistante.
- **NASBA** : la technique NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) est une technique *isotherme* d'amplification de ARN viral. Le fait qu'elle soit isotherme la rend plus économique que la PCR classique.
- **nRTI** : Nucleosidic Reverse Transcriptase Inhibitor (*français* : INTI).
- **nnRTI** : Non Nucleosidic Reverse Transcriptase Inhibitor (*français* : INNTI).
- **NucliSens EasyQ HIV-1<sup>TM</sup>** (essai ~) : technique de mesure de la charge virale (*via* NASBA) de la firme bioMérieux.
- **ONUSIDA** : Organisation des Nations Unies sur le SIDA, créée en 1996.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **RTI** : Reverse Transcriptase Inhibitor.
- **RT-PCR (ou PCR par abus de langage)** : la technique RT-PCR (Reverse Transcriptase and Polymerase Chain Reaction) est constituée d'une PCR classique après transcription inverse de l'ARN viral.
- **PI** : Protease Inhibitor (*français* : IP).
- **Protéase** : enzyme virale responsable de la maturation des pro-virions.
- **Pro-virion** : virus en phase de maturation (ensemble de protéines virales).
- **PCR** : la technique PCR (Polymerase Chain Reaction) est une technique qui permet d'amplifier (par réplication) le nombre de copies d'une séquence *spécifique* d'ADN. Elle est utilisée pour mesurer la charge virale.
- **SIVIA** : Set Inversion *via* Interval Analysis.
- **SIDA** : Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquisée.
- **STI** : Strategic Treatment Interruption.
- **Thymus** : organe responsable de la production et de la maturation des lymphocytes T, c-à-d des T4, T8.
- **Transcriptase Inverse** : enzyme responsable de la rétro-transcription de l'ARN viral en ADN viral.
- **TaqMan HIV-1 Monitor<sup>TM</sup>** (essai ~) : technique de mesure de la charge virale (*via* RT-PCR) de la firme Roche.
- **UI** : Unité Internationale.
- **VHB** : Virus de l'Hépatite Virale B.
- **VHC** : Virus de l'Hépatite Virale C.
- **VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine.
- **Virion** : particule virale.
- **Versant HIV-1 RNA 3.0<sup>TM</sup>** (essai ~) : technique de mesure de la charge virale (*via* bDNA) de la firme Bayer.

Remarque : Dans ce lexique, le symbole ~ doit être substituer par le terme à définir.

# Chapitre 1

## Introduction

LE SIDA (Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquise) est apparu pour la première fois dans les années 80–81 aux États-Unis. Quelques années plus tard (en 1983), le VIH (Virus de l'Immunodéficiency Humaine) fut mis en évidence à l'Institut Pasteur de Paris et reconnu comme responsable de ce syndrome.

Aujourd'hui, plus de 40 Millions de personnes (*c.f.* Figure 1.1) vivent avec le VIH dans le monde et on estime à environ 4,9 Millions (rapport annuel 2005 de l'ONUSIDA <sup>a</sup>), le nombre de personnes infectées durant seulement l'année 2005. Il s'agit d'ailleurs – selon ce rapport – de *l'une des épidémies les plus dévastatrices de l'histoire*. La mobilisation de la communauté scientifique contre

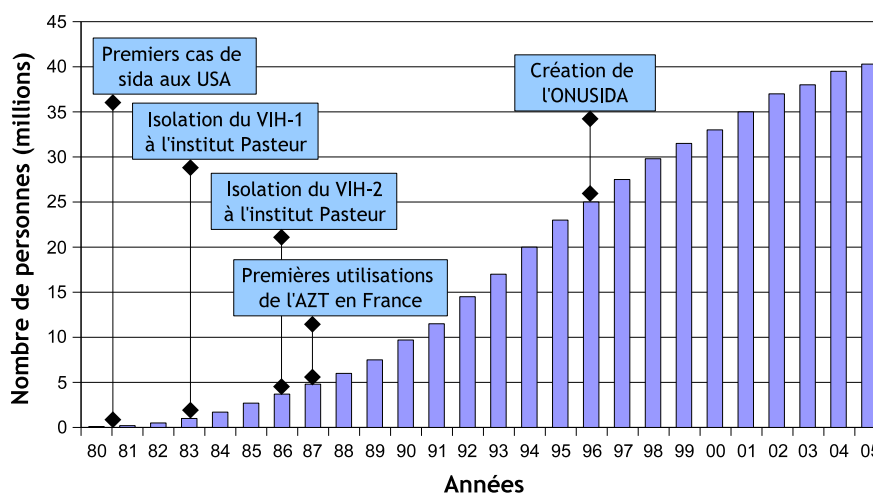


FIGURE 1.1 – 25 ans de VIH/SIDA – Évolution du nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde depuis 1980. Aujourd'hui, 40,3 millions ( [36,7 - 45,3 millions] ) de personnes vivent avec le VIH d'après le bilan 2005 de l'ONUSIDA.

le fléau a donc permis, très vite, de voir l'apparition aux États-Unis du premier traitement antirétroviral contre le VIH dès 1984 : l'AZT. Les années qui ont suivi ont vu naître d'autres types d'antirétroviraux et l'amélioration de la prise en

a. Organisation des Nations Unies sur le SIDA, <http://www.unaids.org>.

charge thérapeutique des malades a permis d'améliorer de manière notable les conditions de vie des personnes infectées.

Cependant, malgré ces nombreuses avancées scientifiques dues notamment au génie chimique, au génie génétique et au biomédical, l'infection VIH/SIDA reste encore un verrou scientifique majeur. En effet, la maladie nécessite une prise en charge thérapeutique à vie. Les antirétroviraux (ARV) qui existent permettent de faire baisser la charge virale chez le malade afin de ralentir la déplétion du système immunitaire, et l'éradication du virus de l'organisme reste encore impossible. Ces ARV, en plus de leurs coûts élevés sont des traitements très lourds pour le malade compte tenu de leurs effets secondaires sévères (troubles neurologiques, diarrhées aiguës, troubles métaboliques, etc.) et souvent irréversibles ([1], [2]). Face à ces difficultés, on assiste donc depuis quelques années (depuis le milieu des années 90) à l'apparition de nouvelles approches scientifiques dans la lutte contre le VIH. Ces approches, essentiellement biomathématiques, allient à la fois des outils du biomédical à des outils mathématiques ([3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], etc.) . Ceci, dans le but de mieux comprendre certaines caractéristiques de l'infection qui sont jusqu'à aujourd'hui mal connues.

Ce travail de recherche s'inscrit dans ce nouveau courant pluridisciplinaire qui est l'*analyse mathématique de l'infection VIH*. Notre approche consiste à modéliser l'évolution des dynamiques de l'infection (essentiellement la dynamique de la charge virale, du taux de cellules CD4+ et de cellules CD8+) dans le but de prédire son évolution chez le malade. Ceci ouvre également de nouvelles perspectives dans ce domaine, à savoir

- la possibilité d'une aide au diagnostic clinique *personnalisé* des personnes infectées,
- la possibilité, pour nous automaticiens, d'utiliser les outils des sciences de l'ingénieur pour la mise en place, à plus long terme, de stratégies de commande optimale de l'infection.

L'originalité de ce travail de recherche réside dans le fait que nos objectifs sont axés sur ce problème délicat qui est l'utilisation *effective* de la modélisation mathématique pour l'aide du suivi thérapeutique en *milieu clinique* du malade. A notre connaissance, ce travail est le premier travail d'Automatique avec la participation effective des médecins dans la définition et la mise en place d'un protocole d'étude clinique dédié à cette thématique.

Nos objectifs ont été les suivants.

1. La **modélisation de la dynamique de l'infection**. Elle consistera à analyser les modèles dynamiques de l'infection VIH qui existent dans la littérature. Si nécessaire, proposer de nouveaux modèles.
2. L'**identification des paramètres de l'infection**. Nous devons mettre en place des méthodes de calcul qui permettent de calculer les paramètres de l'infection à partir des *données cliniques*, c'est à dire la charge virale, le taux de cellules CD4+ et/ou de cellules CD8+.
3. Enfin l'**aide au diagnostic clinique**. La faisabilité de l'application de ces modèles pour l'aide à la prise en charge thérapeutique *en milieu clinique* devra être étudiée.

Ce rapport de thèse est planifié en 5 parties.

1. Dans un premier temps, nous rappellerons les notions biomédicales nécessaires à la bonne compréhension de la modélisation mathématique de l'infection. Les modèles mathématiques que nous utiliserons y seront présentés ; à savoir le modèle 3D (qui existe dans la littérature) et deux nouveaux modèles (4Dctl, 5Dctl) que nous avons introduits pour analyser la dynamique des cellules CD8+ dans l'infection VIH.
2. Ces modèles mathématiques sont des équations différentielles ordinaires non-linéaires qui mettent en jeu des paramètres qui sont liés aux caractéristiques l'infection. L'un des axes de recherche que nous avons suivi lors de ce travail de recherche est l'identification (l'estimation) de ces paramètres à partir des données cliniques (la charge virale, le taux de CD4 et de CD8<sup>b</sup>). L'identification de ces paramètres n'étant possible que s'ils sont identifiables, nous présenterons dans la 2<sup>e</sup> partie de ce mémoire l'identifiabilité systèmes dynamiques non-linéaires en temps continu et discret. A partir de ces notions, nous mettrons en évidence certaines propriétés intéressantes entre l'identifiabilité des systèmes dynamiques en temps continu et discret. L'identifiabilité des modèles 3D, 4Dctl et 5Dctl y sera démontrée.
3. La 3<sup>e</sup> partie, est consacrée à l'identification des paramètres et à l'aide au diagnostic. Nous verrons des problèmes spécifiques à ce domaine de recherche (en particulier *le manque de données*) et aussi de quelle manière ce problème d'identification des paramètres à partir des données cliniques usuelles peut être résolu. Nous montrerons comment les patients en situation d'échec thérapeutique peuvent être diagnostiqués de manière précoce à partir cette analyse. Les résultats du protocole d'étude clinique EDV05, promu par le CHU de Nantes en 2005, y seront aussi présentés.
4. La 4<sup>e</sup> partie sera consacrée aux perspectives de commandes optimales ouvertes par cette approche. Nous présenterons brièvement des résultats théoriques et en simulation obtenus sur une commande du type H2 de l'infection. Un état de l'art des récentes contributions sur la commande de l'infection sera aussi présenté.
5. Enfin, la dernière partie sera consacrée aux conclusions de cette étude ainsi qu'aux problèmes ouverts et perspectives qui en découlent.

Les contributions majeures de ce travail de thèse sont

- Dans le chapitre 2, l'introduction de deux nouveaux modèles utiles pour l'analyse effective de l'action cytotoxique des CD8.
- Dans le chapitre 6, l'étude de la conservation des propriétés d'identifiabilité sous discrétisation approchée d'un système en temps continu.
- Dans le chapitre 7, la mise en place d'une méthode d'identification pour l'identification des paramètres de l'infection avec un nombre minimal de mesures cliniques.

---

b. Par abus de langage, on dira CD4 ou CD4+ (resp. CD8 ou CD8+) pour désigner les cellules CD4+ (resp. CD8+)

- Dans le chapitre 8, la mise en place de critères mathématiques pour la caractérisation et la prédiction de l'échec immunologique chez les malades VIH/SIDA. Un protocole d'étude clinique, en étroite collaboration avec le CHU de Nantes, a été défini. Ce protocole a permis de démontrer la faisabilité de cette approche pour l'aide au suivi du malade.

## Chapitre 2

# Biologie : l'infection VIH/SIDA

### 2.1 Le virus VIH/SIDA

Dans cette section, nous rappellerons les aspects biologiques et bio-médicaux de l'infection VIH. Ces notions permettront de mieux appréhender la modélisation mathématique de l'infection.

Le VIH fait partie de la famille des rétrovirus, c'est à dire qu'il possède un génome composé d'ARN<sup>a</sup> et non d'ADN<sup>b</sup> comme c'est le cas pour la plupart des organismes cellulaires vivants. Pour se répliquer, le VIH doit donc *rétro-transcrire* son ARN en ADN viral. Ce processus de réplication se fera essentiellement par le biais des cellules du système immunitaire (en particulier les lymphocytes T CD4). La Figure 2.1 présente le cycle de vie du VIH dans l'organisme. Ce cycle de réplication est composé principalement de 7 étapes.

1. La phase d'**attachement**. Le virus, grâce à la protéine gp<sub>120</sub> située sur sa membrane, reconnaît la protéine CD4 située sur la membrane des lymphocytes T CD4 et se fixe sur elle.
2. La phase de **fusion et de pénétration**. La protéine gp<sub>41</sub> achève la fixation et permet la fusion des membranes virales et cellulaires. Le matériel génétique du virus (l'ARN viral) est alors injecté dans le cytoplasme de la cellule désormais contaminée.
3. La phase de **transcription inverse** de l'ARN viral. Cet ARN viral est rétrotranscrit en ADN viral grâce l'action d'une enzyme : la *transcriptase inverse*.
4. La phase d'**intégration** de l'ADN viral. L'ADN viral ainsi formé, est intégré au génome de la cellule infectée grâce l'action d'une enzyme : l'*intégrase*. Cet ADN viral est ensuite transcrit en plusieurs ARN viraux grâce au système de réplication de la cellule.
5. La phase de **traduction**. Les ARN viraux ainsi produits sont lus et traduits en précurseurs protéiques qui vont, après assemblage, former les protéines virales.
6. La phase de **clivage et d'assemblage** des protéines virales. Les protéines virales ainsi formées vont être clivées puis assemblées en nouveaux virions<sup>c</sup>.

---

a. L'acide ribonucléique.

b. L'acide désoxyribonucléique. L'ADN est composé de 2 brins d'ARN.

c. Un virion est une particule virale.

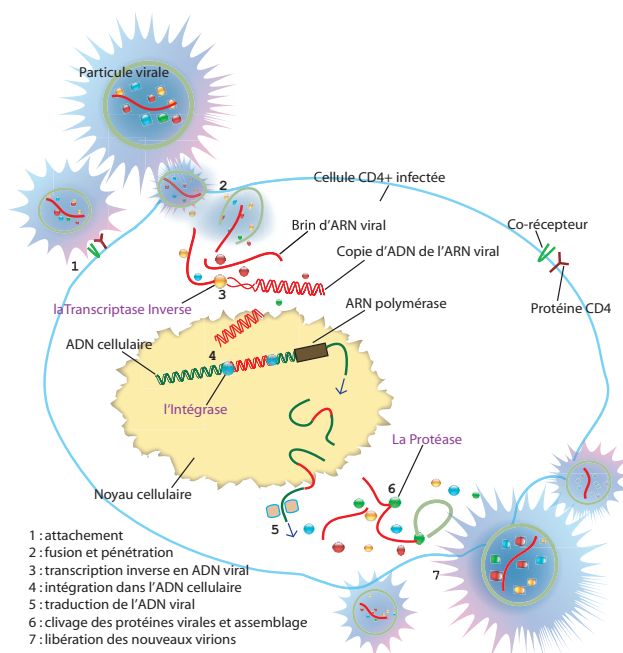


FIGURE 2.1 – Le cycle de vie du VIH dans l'organisme. Cas particulier de l'infection d'une cellule T CD4.

Le clivage et la maturation des protéines virales sont assurés par une enzyme : la *protéase*.

7. La phase de **libération** des nouveaux virions. Les virions formés bourgeonnent à la surface de la cellule infectée avant d'être libérés dans l'organisme pour un nouveau cycle viral.

**Remarque 2.1.1** *Les cellules T CD4 ne sont pas les seules cibles du virus. Les cellules folliculaires dendritiques des ganglions, les macrophages et même certaines cellules cérébrales sont aussi des cibles qui peuvent constituer des réservoirs potentiels de virus. Ces cellules portent sur leurs membranes la protéine CD4.*

Le VIH, de par ce mode de répllication, est responsable de la lyse des cellules CD4. Ceci conduit le malade vers une immuno-dépression sévère (due à la baisse du taux de CD4), puis vers la phase sidatique qui se caractérise par l'apparition des maladies opportunistes.

## 2.2 Le système immunitaire

Le système immunitaire est un ensemble complexe d'organes, de cellules, et de molécules. Il est responsable des défenses de l'organisme contre les agents infectieux. Les principaux composants du système immunitaire auxquels nous allons nous intéresser sont les lymphocytes T CD4+ et les lymphocytes T CD8+. Les

modèles mathématiques que nous utiliserons mettent à contribution les dynamiques de ces cellules.

### 2.2.1 Les lymphocytes T CD8+

Les lymphocytes T CD8 (ou T8) sont produits par le thymus<sup>d</sup>. Ils possèdent des protéines CD8 sur leurs membranes et sont responsables de la destruction des cellules tumorales ou des cellules infectées par des virus.

Lorsqu'une cellule CD4 est infectée par un agent infectieux, elle est capable de produire et de présenter un antigène à sa surface pour signaler aux autres cellules qu'elle est infectée. Toute détection de cet antigène par une cellule T CD8 *naïve* entraîne l'activation de cette cellule T CD8 puis l'expression de son pouvoir cytotoxique. Pour cette raison, les cellules CD8 sont aussi appelées cellules CTL (pour *Cytotoxic T Lymphocyte*) ou encore lymphocytes Tc. La cellule CTL nouvellement activée (appelée CTL *précurseur*) devient donc le siège de modifications morphologiques et se transforme en donnant naissance – par prolifération – à des cellules CTL *effectrices* et des cellules CTL *mémoires*.

- Les *cellules effectrices* ont pour but direct de détruire toutes les cellules infectées qui expriment l'antigène reconnu.
- Les *cellules mémoires* (qui ont une durée de vie plus longue) persistent dans le temps et permettent d'avoir une réponse immunitaire (dite *réponse secondaire*) plus rapide et plus intense en cas de nouveau contact avec le même antigène.

### 2.2.2 Les lymphocytes T CD4+

Les lymphocytes T CD4 (ou T4), appelés aussi lymphocytes T helpers (Th) ou T auxiliaires, sont les cellules responsables de la coordination et de l'activation de la réaction immunitaire. Ces cellules sont aussi produites par le thymus et possèdent des protéines CD4 sur leurs membranes. Ces cellules helpers, comme leur nom l'indique, sont la clef du système immunitaire. Elles *aident* au déclenchement de la réaction et de la réponse immunitaire en cas d'infection, c'est à dire l'activation des T CD8, des macrophages, ou la production des cytokines<sup>e</sup> par exemple. Après contact avec un antigène, les T4 s'activent, entrent en prolifération et orientent la réponse immunitaire vers

- une immunité dite à *médiation cellulaire* (stimulation des lymphocytes Tc) pour une destruction directe des cellules infectées ou,
- une immunité dite à *médiation humorale* pour une production d'anticorps<sup>f</sup>.

En détruisant les T4, le VIH inhibe le mécanisme de défense immunitaire à sa source. Toute activation des principales défenses immunitaires devient donc impossible.

## 2.3 Les thérapies antirétrovirales

Les différentes classes d'ARV (antirétroviraux) utilisées contre le VIH agissent aux différents stades du cycle de vie du virus. Les antirétroviraux les plus répandus

---

d. Organe du système immunitaire responsable de la production des lymphocytes T.

e. Hormones du système immunitaire qui stimulent les cellules de la réponse immunitaire.

f. L'ensemble des protéines (immunoglobulines) produites en réponse à un antigène et responsables de l'élimination des micro-organismes pathogènes extracellulaires.



sont principalement

- Les inhibiteurs de la transcriptase inverse et
- les inhibiteurs de protéase

**N.B.** : Notons que d'autres types d'antirétroviraux existent. Par exemple : les inhibiteurs de l'intégrase et les inhibiteurs de fusion (qui empêchent le virus de fusionner avec les cellules saines). Ces classes de médicaments ne feront pas l'objet d'études ici.

### 2.3.1 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (RTI)

Ces inhibiteurs agissent au stade 3 du cycle de vie du virus en bloquant l'activité de la transcriptase inverse (*c.f.* Figure 2.2). Il existe 2 classes d'inhibiteurs de la transcriptase inverse selon leur mode d'action dans l'organisme :

- les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI),
- les inhibiteurs non-nucléosidiques (INNTI).

**Remarque 2.3.1** *De manière générale, on adoptera la nomenclature anglaise nRTI (Reverse Transcriptase Inhibitor) pour désigner les inhibiteurs nucléosidiques et nnRTI pour les inhibiteurs non-nucléosidiques. La notation RTI sera utilisée pour désigner ces deux classes d'inhibiteurs.*

Abbréviation	Nom international	Nom commercial	Sous-type
AZT	Zidovudine	Rétrovir	nRTI
ddI	Didanosine	Videx	nRTI
ddC	Zalcitabine	Hivid	nRTI
d4T	Staduvine	Zerit	nRTI
3TC	Lamivudine	Epivir	nRTI
ABC	Abacavir	Ziagen	nRTI
TDF	Tenofovir	Viread	nRTI
NVP	Nevirapine	Viramune	nnRTI
EFV	Efavirenz	Sustiva	nnRTI

TABLE 2.1 – Liste non exhaustive des inhibiteurs de la transcriptase inverse les plus utilisés. Certains médicaments tels que le Combivir (AZT+3TC) sont des combinaisons d'autres ARV.

### 2.3.2 Les inhibiteurs de la protéase (PI)

Les inhibiteurs de la protéase agissent au stade 6 du cycle de vie du virus en perturbant le processus de maturation des nouveaux virions. Les nouveaux virions ainsi formés sont donc défectueux et incapables d'infecter de nouvelles cellules. Une liste (non exhaustive) des PI les plus répandus est présentée dans la Table 2.2.

Abbréviation	Nom international	Nom commercial
APV	Amprénavir	Agenerase
TPV	Indinavir	Crixivan
RTV	Ritonavir	Norvir
ATZ	Atazanvir	Reyataz
NFV	Nelfavir	Viracept
SQV	Saquinavir	Invirase
LPV	Lopinavir+Ritonavir	Kaletra

TABLE 2.2 – Liste non exhaustive des inhibiteurs de la protéase les plus utilisés.

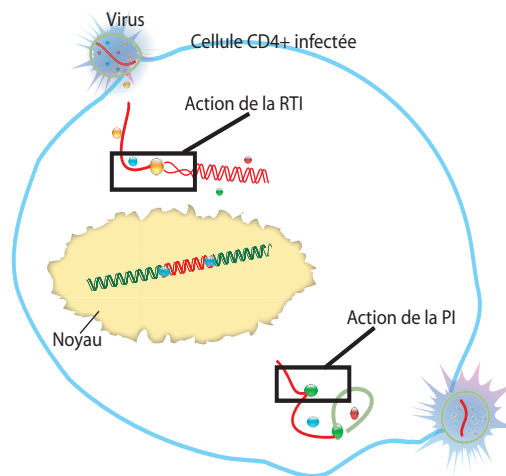


FIGURE 2.2 – Sites d'action des RTI et des PI.

## 2.4 Les différents stades de la maladie

Après infection par le VIH, l'évolution de la dynamique de l'infection suit les 3 grandes phases décrites ci-après.

- 1) D'abord, le malade entre dans la phase de **primo-infection**. Lors de cette phase qui dure 3 à 8 semaines, le nombre de cellules CD4 diminue et la charge virale croît rapidement. Toutefois, l'organisme réussit à contrôler l'infection et à faire baisser la charge virale au bout d'un certain temps.
- 2) Ensuite, c'est la phase **asymptotique** qui peut durer plusieurs années. Durant cette phase, le virus reste en latence dans l'organisme et le système immunitaire arrive à maintenir un niveau de CD4 satisfaisant. Toutefois, un déclin faible et progressif de la concentration de CD4 sains est observé.
- 3) Pour finir, le malade entre dans la phase **SIDA**. On assiste à une chute notable des défenses immunitaires (taux de  $CD4 < 200/mm^3$ ) et à l'apparition de maladies opportunistes.

La Figure 2.3 résume ces trois phases de la maladie.

Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, la plupart des modèles qui existent et que nous utiliserons, ne modélisent que les 2 premières phases de

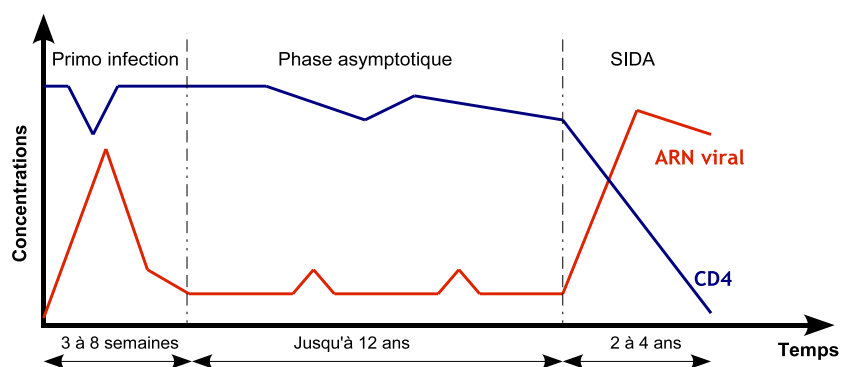


FIGURE 2.3 – Les 3 phases de l'évolution de l'infection VIH/SIDA.

l'infection. La phase sidatique fait intervenir des phénomènes plus complexes (liés aux maladies opportunistes et/ou à la résistance virale) qui ne sont pas pris en compte dans ces modèles.

## 2.5 Conclusion

Dans ce chapitre introductif, nous avons présenté de manière concise les notions biologiques qui seront nécessaires pour la suite de cette dissertation. Le chapitre suivant présente la modélisation mathématique des interactions entre les différents agents cellulaires (que nous venons de présenter) dans le processus de l'infection.

## Chapitre 3

# Modélisation mathématique de l'infection VIH

### 3.1 Introduction

La modélisation mathématique des processus biologiques a pour but de mieux comprendre les phénomènes complexes et souvent mal compris de ces bio-processus. Un *modèle mathématique* est un ensemble d'équations mathématiques qui mettent en relation

1. un ensemble de **variables** qui sont les états du système étudié : par exemple la température du corps, la charge virale, la tension artérielle, etc.,
2. un ensemble de **paramètres** qui sont des *constantes* spécifiques au système : par exemple la masse corporelle, la durée de vie du virus, la couleur des yeux, etc. Cependant, on pourra remarquer que cette notion de constance d'un paramètre n'est pas vraie en général (surtout pour des systèmes biologiques). Les paramètres du système sont en fait des variables (parce qu'ils peuvent aussi évoluer) à dynamique lente. La masse d'un individu et la durée de vie d'une cellule peuvent évoluer en fonction des contraintes de l'organisme. On appellera donc paramètre, *toute variable à dynamique lente ou assez lente pour que ses fluctuations soient considérées comme négligeables sur la durée de l'étude*,
3. et un ensemble de **contraintes** : par exemple la durée de vie d'un être humain est aujourd'hui  $< 200$  ans. Le taux de CD4 chez l'homme est  $< 2000$  CD4/mm<sup>3</sup> et est toujours positif, etc.

Il devient donc possible, grâce à cet outil, d'analyser *in silico* l'évolution des variables du processus étudié. Dans notre cas, le modèle ne doit pas viser à remplacer le système réel mais doit être vu comme un outil complémentaire qui permet de mieux appréhender une partie des phénomènes mis en jeu dans le système.

Les premiers modèles mathématiques de la dynamique de l'infection VIH sont apparus dans les années 90 ([4], [5], [7], [6], [9], [8], [17], etc). Les premières contributions sur l'analyse mathématique de la dynamique *in vivo* de l'infection à partir de ces modèles ont permis de révolutionner notre compréhension de l'infection. Ces travaux ont permis de mettre en évidence le caractère rapide de la dynamique

*in vivo* du virus ([7], [9]). Il a été estimé qu'au minimum  $10^9$  cellules virales sont produites et sont éliminées chaque jour dans l'organisme et ce, durant toute la durée de l'infection. Et donc, même si la maladie est à progression lente avec plusieurs phases qui peuvent s'étendre sur des dizaines d'années (*c.f.* Figure 2.3), ces résultats ont permis de mettre en lumière cette caractéristique jusqu'alors inconnue de l'infection VIH.

Les modèles avec lesquels nous travaillerons sont le modèle 3D ([9], [7], [10],...) qui met en jeux la dynamique des T4 sains, infectés et des virions, puis deux nouveaux modèles plus complexes (notés 4Dctl et 5Dctl) qui permettent de prendre en compte la dynamique des T8. Nos motivations pour ces modèles viennent,

1. pour le premier, du fait que c'est le modèle le plus simple et qu'il permet, de manière simple, de cerner les principaux mécanismes du processus d'infection,
2. et pour les deux derniers, du fait qu'ils nous permettent d'étudier les caractéristiques *in vivo* des cellules CD8 sur l'infection. Même s'il existe dans la littérature des modèles qui tiennent compte des CD8 ([11], [18], [19], [14], [20], [21], ...), il faut noter que l'aspect pratique de ces modèles, en terme d'identifiabilité de leurs paramètres, n'a pas été pris en compte. Les modèles (4Dctl et 5Dctl) que nous avons établis et introduits ici, comme nous le verrons, satisfont ces contraintes d'identifiabilité.

### 3.2 Le Modèle 3D

Notons  $T$ , le taux de CD4 sains,  $T^*$ , le taux de CD4 infectés et  $V$ , la charge virale. Le modèle 3D ([10]) est le suivant

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - \beta TV, \\ \dot{T}^* &= \beta TV - \mu T^*, \\ \dot{V} &= kT^* - cV, \end{cases} \quad (3.2.1)$$

où  $T$  et  $T^*$  sont des quantités de cellules par  $\text{mm}^3$  de sang et  $V$ , la virémie exprimée en copies d'ARN viral par ml de sang. Dans ce modèle, les cellules CD4 saines sont produites par le thymus à un taux constant  $s$  et meurent naturellement avec un taux de mortalité quotidien égal à  $\delta$ . Elles sont transformées en cellules infectées à un rythme  $\beta TV$  proportionnel à la charge virale et à la quantité de cellules saines.  $\mu$  est le taux de mortalité des cellules infectées ( $\mu > \delta$ ). Les virions sont produits par les cellules infectées à un rythme  $kT^*$  proportionnel à la quantité de cellules infectées et meurent avec un taux de mortalité égal à  $c$ . Les valeurs  $t_T = \frac{1}{\delta}$ ,  $t_{T^*} = \frac{1}{\mu}$ ,  $t_V = \frac{1}{c}$  sont respectivement les durées de vie des CD4 sains, infectés et des virions.

**Remarque 3.2.1** *Remarquons qu'une modélisation plus exacte de la dynamique de la charge virale est  $\dot{V} = kT^* - \beta TV - cV$  ([22]). En toute rigueur, puisque  $V$  est la quantité de virions **libres** dans le sang, chaque virion qui infecte une cellule saine (à un rythme  $\beta TV$ ) ne doit plus être considérée comme libre. Toutefois, après analyse de ce modèle, on remarque que cette correction peut être négligée sans conséquence grave car son influence sur la dynamique de la charge virale reste négligeable.*

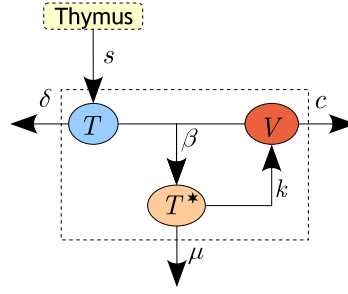


FIGURE 3.1 – Description schématique du modèle 3D de l'infection VIH.

Soit  $T_0 = \frac{s}{\delta}$ ,  $T_0^* = 0$ , et  $V_0 > 0$ , les conditions initiales du système. Par conséquent, le système admet deux états d'équilibres stables qui dépendent de  $R_0$ , le *rapport de reproduction* de l'infection ([3],[10]). Ce rapport de reproduction est égal à

$$R_0 = \frac{\beta sk}{\mu \delta c}. \quad (3.2.2)$$

Et donc

- si  $R_0 < 1$ , l'infection ne décolle jamais. La charge virale initialement inoculée disparaît et on assiste à l'extinction de la population virale et des CD4 infectés. Le système se stabilisera à son état d'équilibre naturel (sans infection)

$$(T_e; T_e^*; V_e) = (T_0; 0; 0). \quad (3.2.3)$$

- si  $R_0 > 1$ , on assiste à une croissance exponentielle de la virémie (la phase de primo-infection) puis elle se stabilise à un état d'équilibre (la phase asymptotique) tel que

$$V_e = (R_0 - 1) \frac{\delta}{\beta}; \quad T_e^* = (R_0 - 1) \frac{\delta c}{\beta k}; \quad T_e = \frac{\mu c}{\beta k} = \frac{T_0}{R_0}. \quad (3.2.4)$$

Les unités de mesure des 6 paramètres du modèle 3D sont décrites dans la Table 3.1. Les équations du modèle 3D (3.2.1) ne modélisent que les aspects les plus

Paramètres	Définition	Unités
$s$	Production de CD4 par le thymus	$\text{mm}^{-3} \cdot \text{jour}^{-1}$
$\delta$	Taux de mortalité des CD4 sains	$\text{jour}^{-1}$
$\beta$	Infectivité du virus	$\text{ml} \cdot \text{jour}^{-1}$
$\mu$	Taux de mortalité des CD4 infectés	$\text{jour}^{-1}$
$k$	Nombre de virions produits par jour	$\text{mm}^3 \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{jour}^{-1}$
$c$	Taux de mortalité des virions	$\text{jour}^{-1}$

TABLE 3.1 – Liste paramètres du modèle 3D.  $T$  et  $T^*$  sont exprimés en  $\text{mm}^{-3}$  et  $V$  en  $\text{ml}^{-1}$ .

basiques de l'infection VIH. Certains phénomènes plus complexes tels que la prolifération des CD4 sains, la déplétion du système immunitaire ([22], [8], [23]), l'action des CD8 ([11], [19], [18]), des cellules CD4 latentes ([3]) ou des macrophages ([24], [25]) n'y sont pas considérées.

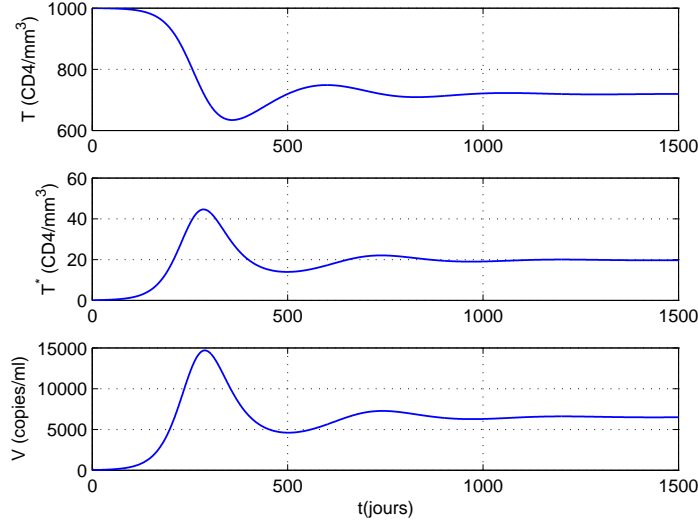


FIGURE 3.2 – SIMULATION DU MODÈLE 3D avec  $s = 7$ ,  $\delta = 0.007$ ,  $\beta = 4.21\text{e-}7$ ,  $\mu = 0.0999$ ,  $k = 99$ ,  $c = 0.3$ , et  $(T_0; T_0^*; V_0) = (1000; 0; 100)$ . On a  $R_0 = 1.39 > 1$  et un état d'équilibre en phase asymptotique égal à  $(T_e; T_e^*; V_e) = (719.07; 19.69; 6496.04)$ .

### 3.2.1 La prolifération des CD4

La prolifération des CD4+ se modélise en considérant un terme  $p(T, V) \geq 0$  additif sur la dynamique  $T$ . On a donc

$$\dot{T} = s - \delta T - \beta TV + p(T, V). \quad (3.2.5)$$

Il existe dans la littérature deux approches pour modéliser  $p(T, V)$ .

La première approche ([8], [26]) consiste à considérer que

$$p(T, V) = rT \frac{V}{K + V}. \quad (3.2.6)$$

Ce modèle considère que la prolifération est une fonction qui dépend de  $T$  et du modèle de prolifération de Michaelis-Menten  $r \frac{V}{K+V}$ , où  $r$  est le taux de prolifération maximal<sup>a</sup> des CD4 et  $K$  est la constante de demi-saturation<sup>b</sup>.

La seconde approche ([10], [23]) consiste à considérer cette fois que la prolifération ne dépend que du taux de CD4 et obéit à la fonction logistique

$$p(T, V) = p(T) = rT \left( 1 - \frac{T + T^*}{T_{\max}} \right). \quad (3.2.7)$$

Dans ce mémoire, nous travaillerons principalement avec le premier modèle parce qu'il corrèle de manière explicite la prolifération des CD4 sains à la charge virale. Toutefois, toute approche avec le second modèle – la fonction logistique – n'est pas à exclure.

a. Le terme  $r \frac{V}{K+V}$  est maximal quand  $V \rightarrow \infty$  et est égal à  $r$ .

b. Quand  $K = V$  alors  $r \frac{V}{K+V} = \frac{r}{2}$ .

### 3.3 Modélisation de la dynamique des T8

La modélisation de la dynamique des CD8 dans l'infection VIH a été étudiée par plusieurs auteurs ([11], [18], [19] [14], [21], [20], ...). Nos motivations pour l'étude de la dynamique des CD8 (en particulier) vient du fait que

- les CD8 sont responsables de la destruction de cellules CD4 infectées. Ces cellules sont les principaux agents de la réaction immunitaire contre le VIH et leur rôle dans la dynamique même de l'infection reste encore mal compris aujourd'hui.
- le taux de CD8 est facilement mesurable cliniquement. Les mesures des CD8 peuvent être simultanément faites avec celles des CD4 lors du suivi du malade. Ceci rend possible l'étude clinique de leurs effets cytotoxiques à partir de la modélisation mathématique. A notre connaissance, il n'existe pas de contribution sur ce problème.
- la réaction immunitaire en CTL peut, en théorie, être utilisée pour inhiber la réplication virale et permettre de maintenir le malade dans un état dit *non-progressor à long terme* (LTNP<sup>c</sup>). Dans ce cas, on assiste à une auto-régulation<sup>d</sup> persistante de l'infection par le système immunitaire. Cet aspect du rôle des CD8 a été abordé dans des études théoriques ([20]) et mérite d'être exploré dans les travaux à venir.

Nous allons dans un premier temps présenter 2 modèles de la littérature (les systèmes (3.3.1) et (3.3.2)). Ils permettront de mieux comprendre la modélisation de la dynamique des CD8. Ensuite, nous présenterons les 2 nouveaux modèles que nous avons introduits ici. Les raisons qui nous ont poussé à introduire ces modèles seront aussi explicitées.

↔ Le premier modèle que nous présentons, a été introduit dans ([18], [19], [11]). Il s'écrit comme suit :

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - \beta T T^*, \\ \dot{T}^* &= \beta T T^* - \mu T^* - q T^* T_{CTLp}, \\ \dot{T}_{CTLp} &= a T^* T_{CTLp} (1 - w) - \alpha T_{CTLp}, \\ \dot{T}_{CTLe} &= a w T^* T_{CTLp} - \gamma T_{CTLe}. \end{cases} \quad (3.3.1)$$

$T_{CTLp}$  représente les CTL précurseurs (activés mais pas encore cytotoxiques),  $T_{CTLe}$ , les CTL effecteurs responsables de la destruction des cellules CD4 infectées ( $T^*$ ). Les CTLp sont produits par activation à un rythme  $a T^* T_{CTLp}$  et sont transformés en CTLe à un rythme  $a w T^* T_{CTLp}$ . Ce modèle a été introduit et étudié pour analyser l'activité cytotoxique des CD8 pour expliquer la décroissance bi-phasique de la charge virale lorsqu'un traitement 100% efficace est administré au malade. L'inconvénient de ce modèle est qu'il **n'est pas identifiable**. Il ne permet de faire que des études théoriques de la dynamique des CD8. La dynamique de la charge virale devrait donc être prise en compte.

---

c. Long-Term Non-Progressor.

d. Il y a alors auto-immunisation.



↗ Un second modèle, plus complet, a été introduit plus récemment dans [20] et [21].

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - \beta TV, \\ \dot{T}^* &= \beta TV - \mu T^* - qT^*T_{\text{CTL}e}, \\ \dot{T}_{\text{CTL}p} &= aTT^*T_{\text{CTL}p} - wT^*T_{\text{CTL}p} - \alpha T_{\text{CTL}p}, \\ \dot{T}_{\text{CTL}e} &= wT^*T_{\text{CTL}p} - \gamma T_{\text{CTL}e}, \\ \dot{V} &= kT^* - cV. \end{cases} \quad (3.3.2)$$

$T_{\text{CTL}p}$  représente les CTL précurseurs (activés mais pas encore cytotoxiques),  $T_{\text{CTL}e}$ , les CTL effecteurs responsables de la destruction des cellules CD4 infectées ( $T^*$ ). Cette fois, la prolifération des CTLp ( $aTT^*T_{\text{CTL}p}$ ) dépend non seulement du nombre de CTLp, de CD4 infectés ( $T^*$ ), mais aussi du nombre de CD4 sains ( $T$ ). Cette caractéristique n'avait pas été prise en compte dans le modèle (3.3.1).

Un autre avantage de ce modèle est qu'il tient compte explicitement de la dynamique de la charge virale. Cependant, en choisissant de ne modéliser que l'activité des CD8 activés (les effecteurs et les précurseurs), les auteurs ne prennent pas en compte la source thymique des CD8 naïfs qui, à notre sens, n'est pas négligeable.

Nous avons donc introduit 2 nouveaux modèles qui permettent de s'affranchir des inconvénients des modèles (3.3.1) et (3.3.2). Le premier (noté 4Dctl) ne distingue pas les CTL activés des CTL naïfs. Le second (noté 5Dctl), plus complet, tient compte de cette nuance.

### 3.3.1 Le Modèle 4D avec la dynamique des T8 (4Dctl)

Le modèle 4D le plus simple (à notre sens) et qui tient compte de la dynamique des CD8 est le modèle suivant :

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - \beta TV + p(T, V), \\ \dot{T}^* &= \beta TV - \mu T^* - qT^*T_{\text{CTL}}, \\ \dot{T}_{\text{CTL}} &= \lambda + aTT^*T_{\text{CTL}} - \alpha T_{\text{CTL}}, \\ \dot{V} &= kT^* - cV. \end{cases} \quad (3.3.3)$$

Ce modèle sera noté 4Dctl.  $p(T, V) = rT \frac{V}{K+V}$  est le terme de prolifération des CD4 sains.  $T_{\text{CTL}}$  est le taux total de CD8 mesuré. Une partie des CTL est donc produite naturellement par le thymus à un taux constant  $\lambda$ . Après rencontre des CD4 infectés ( $T^*$ ), les CTL s'activent et prolifèrent à un rythme  $aTT^*T_{\text{CTL}}$  proportionnel au nombre de cellules CD4 infectées, de CTL et de CD4 sains.  $\alpha$  est le taux de mortalité des cellules CTL. Enfin, les CTL éliminent les CD4 infectés à un rythme  $qT^*T_{\text{CTL}}$  proportionnel au nombre de CD4 infectés et de CTL.

Comme on le montrera plus tard, ce modèle est identifiable et permet de calculer les paramètres de l'infection à partir des données cliniques. La Table 3.2 décrit les paramètres du modèle.

Les Figures 3.3 et 3.4 présentent les simulations des dynamiques du modèle pour différentes valeurs de  $q$ . Les paramètres (théoriques) utilisés pour ces simulations sont  $s = 10$ ,  $\delta = 1\text{e-}2$ ,  $\beta = 1\text{e-}7$ ,  $\mu = 0.0999$ ,  $\lambda = 1$ ,  $a = 5\text{e-}8$ ,  $\alpha = 2\text{e-}3$ ,  $k = 500$  et  $c = 0.3$ . La prolifération des CD4 n'a pas été considérée ( $r = 0$ ). Les conditions initiales du système sont  $(T(0), T^*(0), T_{\text{CTL}}(0), V(0)) = (1000, 0, 500, 100)$ .

Paramètres	Définition	Unités
$s$	Production des CD4 par le thymus	$\text{mm}^{-3} \cdot \text{jour}^{-1}$
$\delta$	Taux de mortalité des CD4 sains	$\text{jour}^{-1}$
$\beta$	Infectivité du virus	$\text{ml} \cdot \text{jour}^{-1}$
$r$	Taux de prolifération maximal des CD4	$\text{mm}^{-3} \cdot \text{j}^{-1}$
$K$	Constante de demi-saturation	$\text{ml}^{-1}$
$\mu$	Taux de mortalité des CD4 infectés	$\text{jour}^{-1}$
$q$	Cytotoxicité des CTL contre les CD4 infectés	$\text{mm}^3 \cdot \text{jour}^{-1}$
$\lambda$	Production des CTL par le thymus	$\text{mm}^{-3} \cdot \text{jour}^{-1}$
$a$	Taux de prolifération des CTL	$\text{mm}^3 \cdot \text{mm}^3 \cdot \text{jour}^{-1}$
$\alpha$	Taux de mortalité des CTL	$\text{jour}^{-1}$
$k$	Nombre de virions produits par jour	$\text{mm}^3 \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{jour}^{-1}$
$c$	Taux de mortalité des virions	$\text{jour}^{-1}$

TABLE 3.2 – Liste des paramètres du modèle 4Dctl. Les CD4 et les CTL sont exprimés en  $\text{mm}^{-3}$ . La charge virale est exprimée en  $\text{ml}^{-1}$ .

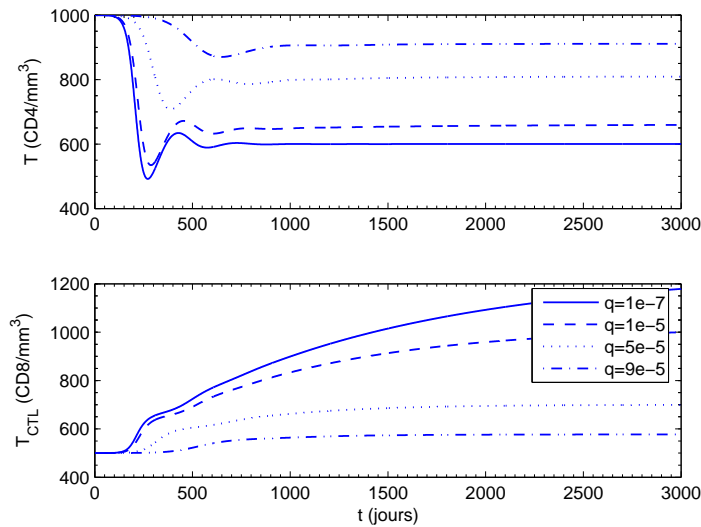


FIGURE 3.3 – SIMULATION DU MODÈLE 4DCTL. Évolution du taux de CD4 sains et du taux de CTL pour  $q = 1\text{e-}7$  (lignes —),  $q = 1\text{e-}5$  (tirets - -),  $q = 5\text{e-}5$  (pointillés ...),  $q = 9\text{e-}5$  (tirets + pointillés - - -).

L'activité cytotoxique des CTL (modélisée par  $q$ ) permet d'améliorer l'état d'équilibre du système : réduction du taux de CD4 infectés, et donc de la virémie et augmentation du taux de CD4 sains. En revanche, on se rend compte que cette activité cytotoxique tend à inhiber la production même de CTL (phénomène tout à fait logique). Le taux moyen de CTL décroît quand  $q$  croît.

Cette inhibition de la réponse immunitaire (en CTL) par les CTL (par élimination des CD4 infectés) est justement l'une des difficultés rencontrées par les cliniciens dans la mise en place de l'auto-immunisation CTL contre le VIH.

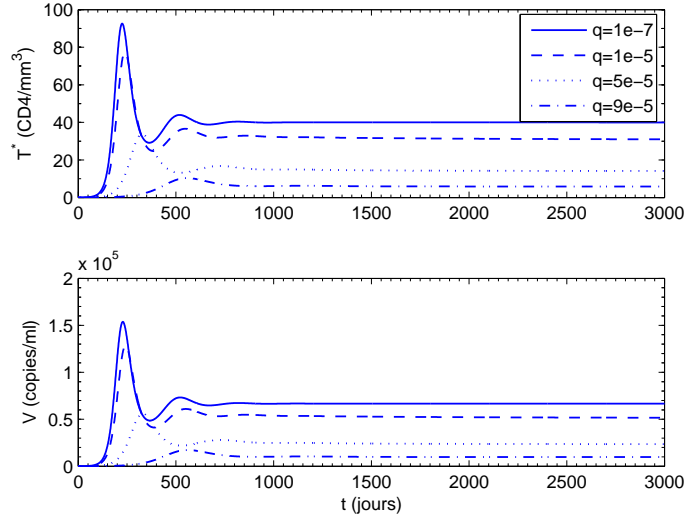


FIGURE 3.4 – SIMULATION DU MODÈLE 4DCTL. Évolution du taux de CD4 infectés et de la charge virale pour  $q = 1e-7$  (lignes —),  $q = 1e-5$  (tirets --),  $q = 5e-5$  (pointillés ...),  $q = 9e-5$  (tirets + pointillés ---).

### 3.3.2 Le Modèle 5D avec la dynamique des T8 (5Dctl)

Le modèle 5D que nous introduisons est le système (3.3.4). Il sera noté 5Dctl.

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - \beta TV + p(T, V), \\ \dot{T}^* &= \beta TV - \mu T^* - q T^* T_{CTLa}, \\ \dot{T}_{CTLn} &= \lambda - w T^* T_{CTLn} - \alpha T_{CTLn}, \\ \dot{T}_{CTLa} &= w T^* T_{CTLn} + a T T^* T_{CTLa} - \gamma T_{CTLa}, \\ \dot{V} &= k T^* - c V. \end{cases} \quad (3.3.4)$$

$p(T, V) = rT \frac{V}{K+V}$  est le terme de prolifération des CD4 sains.  $T_{CTLn}$  est la quantité de CTL *naïfs* et  $T_{CTLa}$ , les CTL *actifs*. Après rencontre d'un T4 infecté, les CTL naïfs ( $T_{CTLn}$ ) s'activent à un rythme  $wT^*T_{CTLn}$  et deviennent des CTL actifs. Ces cellules activées ( $T_{CTLa}$ ) prolifèrent à un rythme  $aTT^*T_{CTLa}$ , proportionnel au nombre de CD4 sains, de CD4 infectés et de CTL actifs. Les CTL actifs sont responsables de l'élimination des T4 infectés (*via* le terme  $qT^*T_{CTLa}$ ). Ce modèle ne fait pas la distinction entre les CTL précurseurs, effecteurs ou mémoires. Tous ces CTL sont compris dans la population des CTL actifs (CTL<sub>a</sub>). Ses paramètres sont présentés dans la Table 3.3. Les Figures 3.5 et 3.6 présentent des simulations théoriques des différentes dynamiques du modèle 5Dctl pour différentes valeurs de  $q$ . Les paramètres utilisés sont  $s = 10$ ,  $\delta = 1e-2$ ,  $\beta = 1e-7$ ,  $\mu = 0.0999$ ,  $\lambda = 1$ ,  $w = 1e-3$ ,  $a = 5e-8$ ,  $\alpha = 2e-3$ ,  $\gamma = 1e-3$ ,  $k = 500$  et  $c = 0.3$ . La prolifération des CD4 n'a pas été considérée ( $r = 0$ ). Les conditions initiales du système sont  $(T(0), T^*(0), T_{CTLn}(0), T_{CTLa}(0), V(0)) = (1000, 0, 500, 0, 100)$ .

Paramètres	Définition	Unités
$q$	Elimination des CD4 infectés par les CTLa	$\text{mm}^3 \cdot \text{jour}^{-1}$
$\lambda$	Production des CTLn par le thymus	$\text{mm}^{-3} \cdot \text{jour}^{-1}$
$w$	Taux de production des CTLa par activation	$\text{mm}^3 \cdot \text{jour}^{-1}$
$a$	Taux de prolifération des CTLa	$\text{mm}^3 \cdot \text{mm}^3 \cdot \text{ml}^{-1}$
$\alpha$	Taux de mortalité des CTLn	$\text{jour}^{-1}$
$\gamma$	Taux de mortalité des CTLa	$\text{jour}^{-1}$

TABLE 3.3 – Liste des paramètres du modèle 5Dctl. Les autres paramètres sont disponibles dans la Table 3.2. Les CD4 et CTL sont exprimés en  $\text{mm}^{-3}$ . La charge virale est exprimée en  $\text{ml}^{-1}$ .

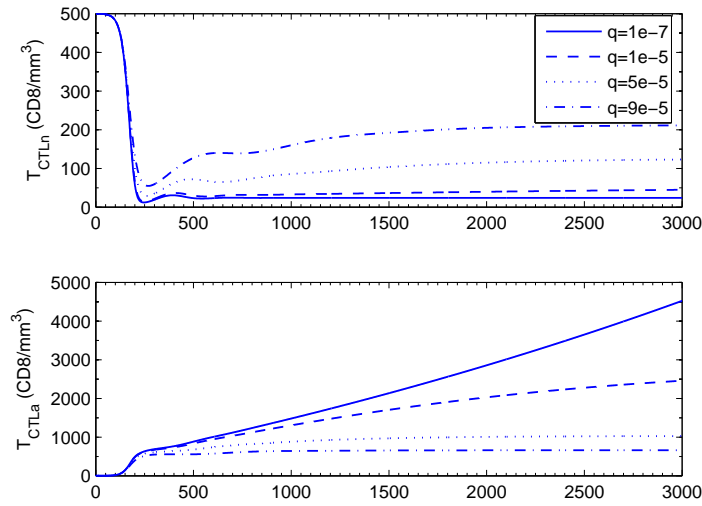


FIGURE 3.5 – SIMULATION DU MODÈLE 5DCTL. Évolution du taux de CTL naïfs et du taux de CTL activés pour  $q = 1\text{e-}7$  (lignes —),  $q = 1\text{e-}5$  (tirets --),  $q = 5\text{e-}5$  (pointillés ...),  $q = 9\text{e-}5$  (tirets + pointillés -.-).

La distinction des sous-populations de CTLa et de CTLn révèle que l'activité cytotoxique des CTL tend, en fait, à inhiber la réponse immunitaire en CTLa (résultat tout à fait attendu).

La mise en place d'une possible auto-régulation persistante (et à long terme) du taux de CD4 infectés pas les CTL devra donc tenir compte de cet aspect de l'infection.

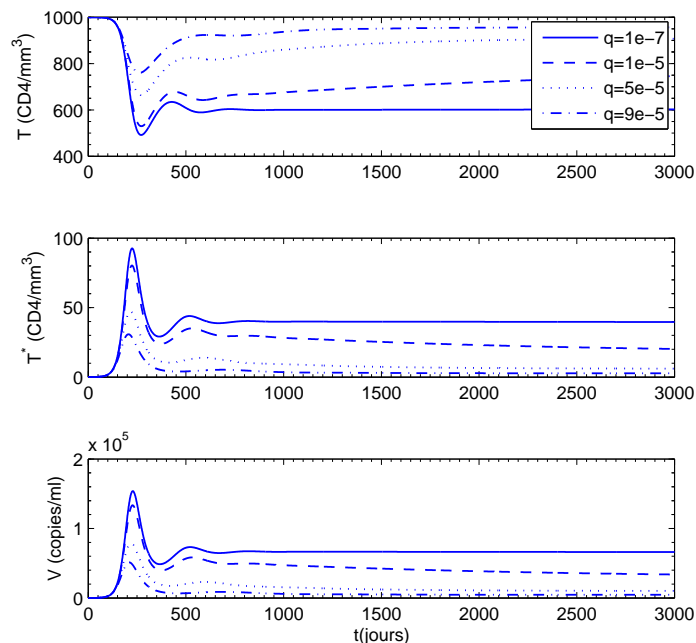


FIGURE 3.6 – SIMULATION DU MODÈLE 5DCTL. Évolution du taux de CD4 sains, du taux de CD4 infectés et de la virémie pour  $q = 1e-7$  (lignes —),  $q = 1e-5$  (tirets --),  $q = 5e-5$  (pointillés ...),  $q = 9e-5$  (tirets + pointillés -.-).

### 3.4 Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre la modélisation de l'infection VIH. Trois modèles ont été présentés :

- le modèle 3D standard et
- deux nouveaux modèles : le modèle 4Dctl (3.3.3) et 5Dctl (3.3.4). Nous avons introduit ces modèles pour permettre l'étude de l'activité cytotoxique des CTL. Ils ont l'avantage d'être identifiables tout en étant plus complets que les modèles qui existent dans la littérature.

L'application de ces modèles à l'aide au diagnostic clinique nécessite une bonne connaissance de leurs paramètres. Ces paramètres sont estimés à partir des mesures cliniques standard, à savoir le taux de CD4, CD8 et la charge virale. Toutefois, ce problème d'estimation n'est solvable qu'à condition que les paramètres des systèmes étudiés soient identifiables. La seconde partie de ce mémoire traite donc de ce problème d'identifiabilité des systèmes dynamiques.

Deuxième partie

# L'identifiabilité des systèmes dynamiques



## Chapitre 4

# Identifiabilité des systèmes en temps continu

### 4.1 Introduction

Le concept d'identifiabilité des systèmes linéaires et non-linéaires est apparu dans les années 60. Les années qui ont suivi ont vu naître plusieurs contributions dans ce domaine ([27], [28], [29], [30], [31], [32], [33]). Considérons le système

$$\Sigma_\theta^c \triangleq \begin{cases} \dot{x} = f(x, u, \theta), & x_0 = x(0), \\ y = h(x, \theta, u), \\ t \in \mathbb{R}^+, \end{cases} \quad (4.1.1)$$

$x \in \mathbb{R}^n$ ,  $u \in \mathbb{R}^m$ ,  $y \in \mathbb{R}^p$ ,  $\theta \in \mathbb{R}^q$  sont respectivement les états, les entrées, les sorties et les paramètres du système.  $\theta$  est le vecteur des paramètres à calculer. Le problème d'identifiabilité peut se formuler comme suit : *si on considère le système dynamique  $\Sigma_\theta^c$ , dépendant du vecteur de paramètres  $\theta \in \mathbb{R}^q$ ,  $q \in \mathbb{N}^*$ , à quelles conditions les systèmes  $\Sigma_{\theta_1}^c$  et  $\Sigma_{\theta_2}^c$  (c'est à dire  $\{x(x_0, u(t), \theta_1), y(x_0, u(t), \theta_1)\}$  et  $\{x(x_0, u(t), \theta_2), y(x_0, u(t), \theta_2)\}$  suivent des trajectoires distinctes, pour deux valeurs distinctes  $\theta_1, \theta_2$  ?* La notion d'identifiabilité permet donc de vérifier, avant toute procédure d'estimation des paramètres du système, si le problème d'estimation admet une solution. Le cas échéant, elle nous donne les conditions nécessaires au calcul effectif des paramètres. Ceci a très tôt suscité l'intérêt des domaines de recherche tels que la biologie, la chimie et la physique. Ces domaines étant, très souvent, soumis à des contraintes sévères en terme d'expérimentation (surtout en biologie [34]), l'identifiabilité y a très vite trouvé sa place.

Dans ce chapitre nous rappellerons de manière synthétique les différentes notions d'identifiabilité des systèmes en temps continu qui existent dans la littérature. Ces notions nous seront utiles dans l'analyse de l'identifiabilité des modèles qu'on utilisera. Nous introduirons les 2 notions d'*identifiabilité entrée/état* et d'*identifiabilité entrée/sortie* pour caractériser sans ambiguïté toutes les notions d'identifiabilité qu'on a pu rencontrer.

Enfin, nous montrerons que les modèles 3D, 4Dctl et 5Dctl sont tous identifiables à partir de leurs informations entrée/sortie ; à savoir le taux total de CD4+, le taux total de CD8, et la charge virale.



## 4.2 Concepts et définitions

On considère toujours le système  $\Sigma_\theta^c$

$$\Sigma_\theta^c \triangleq \begin{cases} \dot{x} = f(x, u, \theta), & x_0 = x(0), \\ y = h(x, \theta, u), \\ t \in \mathbb{R}^+, \end{cases} \quad (4.2.1)$$

avec  $x = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T \in \mathbb{R}^n$ ,  $u = [u_1, u_2, \dots, u_m]^T \in \mathbb{R}^m$ ,  $[y_1, y_2, \dots, y_p]^T \in \mathbb{R}^p$ ,  $\theta = [\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_q]^T \in \mathbb{R}^q$ .  $f$  et  $h$  sont supposées méromorphes.

**Définition 4.2.1 (non-identifiabilité [33])** *Le paramètre  $\theta_i, i = 1, 2, \dots, q$  du système (4.2.1) est dit non-identifiable sur l'intervalle de temps  $[0, T]$ ,  $T > 0$ , s'il existe une infinité de valeurs pour  $\theta_i$  qui satisfont les équations du système  $\Sigma_\theta^c$ . Si au moins un paramètre  $\theta_i$  satisfait cette condition, le système est dit non-identifiable.*

**Exemple 4.2.1** *Le système*

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \theta_1 \theta_2, \\ y &= x. \end{aligned} \quad (4.2.2)$$

*est non identifiable. L'ensemble des valeurs de  $\theta$  qui satisfont le système est*

$$\mathcal{S}_\theta = \{(\theta_1, \theta_2) : \theta_1 = \frac{\dot{x}}{\theta_2}, \theta_2 = \mathbb{R}^*\}.$$

**Définition 4.2.2 (système-identifiabilité [33])** *Le paramètre  $\theta_i$  est dit système-identifiable sur l'intervalle  $[0, T]$ ,  $T > 0$ , s'il existe un nombre fini de valeurs ( $> 0$ ) pour  $\theta_i$  qui satisfont les équations du système  $\Sigma_\theta^c$ . Le système  $\Sigma_\theta^c$  est dit système-identifiable si tous les paramètres  $\theta_i$  sont système-identifiables.*

De manière plus usuelle, la notion de système-identifiabilité se rencontre dans la littérature courante sous le nom d'identifiabilité locale.

**Exemple 4.2.2** *Le système*

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \theta_1^2, \\ \dot{x}_2 &= 0, \\ y &= x_2 + \theta_2. \end{aligned} \quad (4.2.3)$$

*est système-identifiable. L'ensemble des valeurs de  $\theta = (\theta_1, \theta_2)$  qui satisfont le système est fini et égal à  $\mathcal{S}_\theta = \{(-\sqrt{x_1}, y - x_2), (\sqrt{x_1}, y - x_2)\}$ .*

**Définition 4.2.3 (paramètre-identifiabilité [33])** *Le paramètre  $\theta_i$  est dit paramètre-identifiable sur l'intervalle  $[0, T]$ ,  $T > 0$ , s'il existe une et une seule valeur pour  $\theta_i$  qui satisfait les équations du système  $\Sigma_\theta^c$ . Le système  $\Sigma_\theta^c$  est dit paramètre-identifiable si tous les paramètres  $\theta_i$  sont paramètre-identifiables.*

Cette notion de paramètre-identifiabilité se rencontre dans la littérature courante, sous le nom d'identifiabilité globale. Contrairement à l'identifiabilité locale, elle est beaucoup plus stricte et impose une solution *unique* au problème d'identification.

**Exemple 4.2.3** *Le système*

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \theta, \\ y &= x.\end{aligned}\tag{4.2.4}$$

*est paramètre-identifiable. Il existe une et une seule valeur  $\theta = \dot{x}$  qui satisfait le système.*

Ces notions de *système-identifiabilité* et de *paramètre-identifiabilité* définies ci-dessus sont des notions qui caractérisent l'identifiabilité des systèmes dynamiques d'un point de vue purement *structurel*. C'est à dire qu'elles tiennent compte des informations entrée/état dans la vérification de l'identifiabilité des paramètres du système. L'identifiabilité structurelle est une notion large qui englobe toutes les autres notions d'identifiabilité. Elle traduit les relations entre les paramètres, les états, les entrées et les sorties du système et ce, indépendamment des procédures expérimentales utilisées pour l'identification des paramètres. Cependant, n'ayant pas accès, dans la plupart des cas, à tout l'état du système lors de l'identification, il est tout à fait clair que cette notion structurelle de l'identifiabilité ne pourra pas être applicable en pratique. L'identification des paramètres passe par une connaissance des informations entrée/sortie (et non entrée/état) du système. Dans la section suivante (et en pratique), nous nous intéresserons à cette notion entrée/sortie de l'identifiabilité.

**Remarque 4.2.1** *La notion d'identifiabilité représentera donc l'identifiabilité entrée/sortie des systèmes.*

### 4.3 Identifiabilité entrée/sortie (algébrique)

L'identifiabilité entrée/sortie consiste à savoir à quelle condition les sorties  $y_{\theta_1}$  et  $y_{\theta_2}$  d'un système  $\Sigma_\theta^c$  suivent des trajectoires distinctes pour deux paramètres distincts  $\theta_1, \theta_2$ . Comme nous l'avons souligné précédemment, l'identifiabilité locale est équivalente à la notion de *système-identifiabilité*. Elle implique que la solution au problème d'identification existe, est non-unique et finie. Cette notion est beaucoup moins restrictive que l'identifiabilité globale qui implique une unicité de la solution au problème d'identification. Pour cette raison, nous ne nous intéresserons donc qu'aux propriétés locales de l'identifiabilité.

**Remarque 4.3.1** *Soulignons que l'identifiabilité globale, contrairement à l'identifiabilité locale, n'est pas une condition nécessaire à la mise en œuvre de l'identification.*

Rappelons les notions de distingabilité et d'identifiabilité locale faible et forte.

#### 4.3.1 L'identifiabilité locale faible et forte

Considérons une entrée  $u(t) : [0, T] \rightarrow \mathcal{U}$ , avec  $\mathcal{U}$  un sous-ensemble ouvert et connexe de  $\mathbb{R}^m$ . On dira que  $u$  est une entrée admissible pour le système  $\Sigma_\theta^c$  si  $u$  est bornée et que le système différentiel  $\Sigma_\theta^c$  admet une solution (sur  $[0, T]$ ). Dans la suite, on désignera par  $\mathcal{P}$  (resp.  $\mathcal{Y}$  et  $\mathcal{M}$ ) un ouvert connexe de  $\mathbb{R}^q$  (resp.  $\mathbb{R}^p$  et  $\mathbb{R}^n$ .)

**Définition 4.3.1 (distingabilité [35])** Soit  $T > 0$ ,  $x_0 \in \mathcal{M}$ . Les paramètres  $\theta_1, \theta_2 \in \mathcal{P}$  sont dits  $x_0$ -indistingables sur l'intervalle de temps  $[0, T]$ , si pour toute entrée admissible  $u$ ,

$$y(t, \theta_1, x_0, u(t)) = y(t, \theta_2, x_0, u(t)).$$

sur  $[0, T]$ . Dans le cas contraire, on dira que  $\theta_1$  et  $\theta_2$  sont  $x_0$ -distingables.

On notera par  $I_{x_0}(\theta)$  l'ensemble des paramètres qui sont  $x_0$ -indistingables de  $\theta$ .

**Exemple 4.3.1** Soit le système

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \theta x, \\ y &= x. \end{aligned} \tag{4.3.1}$$

Soit  $\theta_1, \theta_2 \in \mathbb{R}$  tels que  $\theta_1 \neq \theta_2$ . Alors

- $\theta_1$  et  $\theta_2$  sont 0-indistingables,
- si  $x_0 \neq 0$ ,  $\theta_1$  et  $\theta_2$  sont  $x_0$ -distingables.

**Définition 4.3.2 (identifiabilité locale faible [35])** Soit  $T > 0$ ,  $x_0 \in \mathcal{M}$  et  $\theta \in \mathcal{P}$ . Le système  $\Sigma_\theta^c$  est dit localement faiblement  $x_0$ -identifiable en  $\theta$  sur  $[0, T]$ , s'il existe  $\mathcal{V}_\theta \subset \mathcal{P}$ , un voisinage ouvert de  $\theta$ , tel que

$$I_{x_0}(\theta) \cap \mathcal{V}_\theta = \{\theta\}.$$

L'identifiabilité locale faible impose donc que le seul paramètre  $x_0$ -indistingable de  $\theta$  dans un des voisinages  $\mathcal{V}_\theta$  de  $\theta$  (pas forcément tous les voisinages de  $\theta$ ) soit  $\theta$  lui même.

**Exemple 4.3.2** Considérons toujours le système

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \theta x, \\ y &= x. \end{aligned} \tag{4.3.2}$$

Alors on dira que

- $\forall \theta \in \mathbb{R}$ , si  $x_0 = 0$ , le système n'est pas localement faiblement  $x_0$ -identifiable en  $\theta$ . En effet, quelque soit  $\theta \in \mathbb{R}$ , on a  $I_{x_0}(\theta) = \mathbb{R}$ . Avec  $\mathcal{V}_\theta = ]-\epsilon; \epsilon[$ , un voisinage quelconque de  $\theta$ , on a  $I_{x_0}(\theta) \cap \mathcal{V}_\theta = ]-\epsilon; \epsilon[ \neq \{\theta\}$ .
- $\forall \theta \in \mathbb{R}$ , si  $x_0 \neq 0$ , le système est localement faiblement  $x_0$ -identifiable en  $\theta$ . En effet,  $\forall \theta \in \mathbb{R}$ ,  $I_{x_0}(\theta) = \{\theta\}$ . Et donc, pour tout  $\mathcal{V}_\theta$ ,  $I_{x_0}(\theta) \cap \mathcal{V}_\theta = \{\theta\}$ .

**Définition 4.3.3 (identifiabilité locale forte [12], [35])** Soit  $T > 0$ ,  $\theta \in \mathcal{P}$  et  $x_0 \in \mathcal{M}$ .  $\Sigma_\theta^c$  est dit localement fortement  $x_0$ -identifiable en  $\theta$  (sur  $[0, T]$ ) s'il existe un ouvert  $\mathcal{V}_\theta \subset \mathcal{P}$  de  $\theta$ , tel que, pour tout  $\theta_1, \theta_2 \in \mathcal{V}_\theta$ ,  $\theta_1 \neq \theta_2$ , toute entrée admissible  $u$ , les solutions  $x(t, \theta_1, x_0, u)$  et  $x(t, \theta_2, x_0, u)$  existent sur  $[0, T]$ , et leurs sorties respectives vérifient pour tout  $t \in [0, T]$ ,

$$y(t, \theta_1, x_0, u) \neq y(t, \theta_2, x_0, u).$$

L'identifiabilité forte implique donc que pour tout  $\bar{\theta} \in \mathcal{V}_\theta$ ,  $I_{x_0}(\bar{\theta}) \cap \mathcal{V}_\theta = \{\bar{\theta}\}$ . En d'autres termes, tous les paramètres dans un des voisinages de  $\theta$  doivent être tous  $x_0$ -distingables les uns des autres. De plus, ceci doit être vrai pour tout  $t \in [0, T]$ . Pour cette raison, l'identifiabilité locale forte est aussi appelée identifiabilité locale (instantanée) forte ([12], [35]).

**Remarque 4.3.2** *L'identifiabilité locale forte implique donc l'identifiabilité locale faible.*

**Exemple 4.3.3** *Soit le système dynamique suivant*

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \theta^2 x, \\ y &= x.\end{aligned}\tag{4.3.3}$$

★ Cas 1 :  $x_0 = 1, \theta = 0$ .

- *Le système est localement faiblement  $x_0$ -identifiable en  $\theta = 0$ .  
Si on choisit  $\mathcal{V}_\theta = ]-1; 1[$ , on a  $I_{x_0}(0) = \{0\}$  et donc  $I_{x_0}(0) \cap ]-1, 1[ = \{0\}$ .*
- *Le système n'est pas localement fortement  $x_0$ -identifiable en  $\theta = 0$ .  
En effet, soit  $\mathcal{V}_\theta = ]-\epsilon; \epsilon[$ , un voisinage quelconque de  $\theta$  (avec  $\epsilon > 0$ ). On peut trouver deux paramètres  $\theta_1, \theta_2 \in \mathcal{V}_\theta$ ,  $\theta_1 \neq \theta_2$ , tels que  $y(t, \theta_1, x_0) = y(t, \theta_2, x_0)$ . Par exemple  $\theta_{1,2} = \pm \frac{\epsilon}{2}$ .*

★ Cas 2 :  $x_0 = 1, \theta = 2$ .

- *Le système est localement fortement  $x_0$ -identifiable en  $\theta$ . Il existe  $\mathcal{V}_\theta$  tel que pour tout  $\theta_1, \theta_2 \in \mathcal{V}_\theta$ ,  $y(t, \theta_1, x_0) \neq y(t, \theta_2, x_0)$ . Par exemple  $\mathcal{V}_\theta = ]1; 3[$ .*

#### 4.3.2 Caractérisation de l'identifiabilité entrée/sortie

La caractérisation de l'identifiabilité des systèmes dynamiques a été étudiée par plusieurs auteurs ([35],[12],[30],[28],...). Dans la littérature existante, on peut remarquer que le terme "identifiabilité structurelle" a été utilisé, souvent avec ambiguïté, pour caractériser l'identifiabilité entrée/sortie (e/s) des systèmes ([12]). Dans cette section, nous allons présenter la caractérisation de l'identifiabilité entrée/sortie des systèmes non-linéaires continus. La notion d'identifiabilité structurelle sera utilisée ici pour caractériser l'identifiabilité des systèmes au sens des définitions (4.2.3) et (4.2.2).

On définit par  $\mathcal{C}^N[0, T]$  l'ensemble des fonctions  $N$  fois continuellement dérivables sur  $[0, T]$ , pour  $T > 0$  et  $N$  un entier. Définissons une topologie sur  $\mathcal{C}^N[0, T]$  muni de la norme  $\|\cdot\|$  définie comme suit ([12]) :

$$\forall r \in \mathcal{C}^N[0, T], \quad \|r(t)\| = \sum_{i=0}^N \max_{t \in [0, T]} |r^{(i)}(t)|.$$

Soit  $\mathcal{C}_\mathcal{U}^N[0, T]$ , l'ensemble des entrées admissibles pour  $\Sigma_\theta^c$  et  $N$  fois continuellement dérivables sur  $[0, T]$ . On notera  $\mathcal{C}_\mathcal{U}[0, T] = \mathcal{C}_\mathcal{U}^1[0, T]$ .

**Définition 4.3.4 (identifiabilité e/s [12])** *Le système  $\Sigma_\theta^c$  est dit e/s-identifiable s'il existe un réel  $T \geq 0$ , un entier  $k \geq 0$  et une fonction méromorphe  $\Phi : \mathbb{R}^q \times \mathbb{R}^{(k+1)m} \times \mathbb{R}^{(k+1)p} \rightarrow \mathbb{R}^q$  tels que*

$$\Phi(\theta, u, \dot{u}, \dots, u^{(k)}, y, \dot{y}, \dots, y^{(k)}) = 0\tag{4.3.4}$$

et

$$\det \frac{\partial \Phi}{\partial \theta} \neq 0\tag{4.3.5}$$

sur  $[0, T]$  pour tout  $(\theta, u, \dot{u}, \dots, u^{(k)}, y, \dot{y}, \dots, y^{(k)})$  appartenant à un sous-ensemble ouvert et dense de  $\mathcal{P} \times (\mathcal{C}_{\mathcal{U}}[0, T])^{k+1} \times (\mathcal{C}_{\mathcal{Y}}[0, T])^{k+1}$ , avec  $(\theta, x_0, u)$  appartenant à un sous-ensemble ouvert et dense de  $\mathcal{P} \times \mathcal{M} \times \mathcal{C}_{\mathcal{U}}^k[0, T]$

Cette caractérisation de l'identifiabilité e/s fût introduite dans [12] sous le nom d'*identifiabilité algébrique*. La fonction  $\Phi$  traduit les relations entre les sorties, les entrées et les paramètres du système. Cependant, il peut s'avérer nécessaire, dans certains cas, d'avoir recours aux conditions initiales du système (en plus des sorties) pour pouvoir mettre en place l'identification des paramètres. Dans ce cas, on parlera d'identifiabilité e/s avec conditions initiales. La définition qui vient permet de caractériser ce cas particulier de l'identifiabilité e/s.

**Définition 4.3.5 (identifiabilité e/s avec c.i.[12])**  $\Sigma_{\theta}^c$  est dit *e/s-identifiable* avec ses conditions initiales (c.i.) connues, s'il existe un entier  $k \geq 0$  et une fonction méromorphe  $\Phi : \mathbb{R}^q \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^{(k+1)m} \times \mathbb{R}^{(k+1)p} \rightarrow \mathbb{R}^q$  tels que

$$\Phi(\theta, x_0, u_{0+}, \dot{u}_{0+}, \dots, u_{0+}^{(k)}, y_{0+}, \dot{y}_{0+}, \dots, y_{0+}^{(k)}) = 0 \quad (4.3.6)$$

et

$$\det \frac{\partial \Phi}{\partial \theta} \neq 0 \quad (4.3.7)$$

sur  $[0, T]$  pour tout  $(\theta, x_0, u_{0+}, \dot{u}_{0+}, \dots, u_{0+}^{(k)}, y_{0+}, \dot{y}_{0+}, \dots, y_{0+}^{(k)})$  appartenant à un sous-ensemble ouvert et dense de  $\mathcal{P} \times \mathcal{M} \times \mathcal{U}^{(k+1)} \times \mathcal{Y}^{(k+1)}$ , avec  $(\theta, x_0, u)$  appartenant à un sous-ensemble ouvert et dense de  $\mathcal{P} \times \mathcal{M} \times \mathcal{C}_{\mathcal{U}}^k[0, T]$

**Exemple 4.3.4** Le système

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \theta x_2, \quad x_0 \in \mathbb{R}^*, \theta \in \mathbb{R}^*, \\ \dot{x}_2 &= 0, \\ y &= x_1, \end{aligned} \quad (4.3.8)$$

n'est e/s-identifiable que si ses conditions initiales sont connues. Avec,  $\Phi := \theta - \frac{\dot{y}(0^+)}{x_2(0)} = 0$ , on a  $\det(\frac{\partial \Phi}{\partial \theta}) = 1 \neq 0$ . Il est impossible de calculer  $\theta$  sans  $x_2(0)$  car  $\ddot{y} = \theta \dot{x}_2 = 0$  ne dépend pas de  $\theta$ .

**Exemple 4.3.5** Reconsidérons le système de l'exemple ci-dessus, mais avec  $\dot{x}_2 = u$ .

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \theta x_2, \quad x_0 \in \mathbb{R}^*, \theta \in \mathbb{R}^*, \\ \dot{x}_2 &= u, \\ y &= x_1. \end{aligned} \quad (4.3.9)$$

Le système est maintenant e/s-identifiable (avec ou sans c.i. connues) si  $u \neq 0$ . On a  $\Phi := \ddot{y} - \theta u = 0$  avec  $\det(\frac{\partial \Phi}{\partial \theta}) = -u$ .

Ces deux notions d'identifiabilité e/s avec ou sans c.i. définies ci-dessus, sont des notions d'identifiabilité locale *forte*. En effet, si la condition  $\det \frac{\partial \Phi}{\partial \theta} \neq 0$  est vérifiée, alors  $\Phi$  est une fonction méromorphe localement inversible par rapport à  $\theta$  sur l'intervalle  $[0, T]$  et ce, pour tout  $\theta$ .

### 4.3.3 Concept algébrique de l'identifiabilité e/s

La caractérisation algébrique de l'identifiabilité des systèmes a été bien étudiée dans [12]. Tout d'abord, rappelons quelques notions d'algèbre linéaire.

Soit  $\mathcal{K}$  le corps constitué des fonctions méromorphes  $\{x, \theta, u, \dot{u}, \dots, u^{(k)}\}$ . Soit

$$E = \text{vect}_{\mathcal{K}}\{d\mathcal{K}\}.$$

$E$  est un espace vectoriel qui est engendré par des vecteurs qui sont des combinaisons linéaires d'un nombre fini de  $d\theta, dx, du, d\dot{u}, \dots, du^{(k)}$ .

Donc

$$\forall \omega \in E, \quad \omega = \kappa d\theta + \xi dx + \sum \eta_i du^{(i)},$$

avec  $\kappa, \xi, \eta_i \in \mathcal{K}$ .

On définit

$$\begin{aligned} \mathcal{Y}_n &= \bigcup_{k=0}^n \text{vect}\{dy, d\dot{y}, \dots, dy^{(k)}\}, \\ \mathcal{U}_n &= \bigcup_{k=0}^n \text{vect}\{du, d\dot{u}, \dots, du^{(k)}\}, \\ \mathcal{X}_0 &= \text{vect}\{dx\}, \\ \Theta &= \text{vect}\{d\theta\}. \end{aligned}$$

On a donc le théorème suivant :

**Théorème 4.3.1 ([12])** *Le système continu  $\Sigma_\theta^c$  est e/s-identifiable si et seulement si il existe  $n \geq 0$  tel que*

$$\Theta \subset (\mathcal{Y}_n + \mathcal{U}_n).$$

◇ *Preuve* (preuve complète dans [36])

1.  $\Rightarrow$  : Si le système est e/s-identifiable alors la définition (4.3.4) est vraie. Par conséquent, il existe  $n \geq 0$  tel que  $d\theta \in \mathcal{Y}_n + \mathcal{U}_n$ .

2.  $\Leftarrow$  : Si  $\Theta \subset (\mathcal{Y}_n + \mathcal{U}_n)$  alors il existe des scalaires  $\xi_i, \eta_i \in \mathcal{K}$  telles que,

$$d\theta = \sum_{i=0}^n (\xi_i dy^{(i)} + \eta_i du^{(i)}).$$

Donc

$$\omega \triangleq d\theta - \sum_{i=0}^n (\xi_i dy^{(i)} + \eta_i du^{(i)}) = 0.$$

Il existe donc une fonction  $\Phi(\theta, u, \dots, u^{(n)}, y, \dots, y^{(n)})$  telle que  $\omega = d\Phi$ .

En particulier, puisque  $\omega = 0$ , on peut choisir  $\Phi$  telle que

$$\Phi(\theta, u, \dots, u^{(n)}, y, \dots, y^{(n)}) = 0 \quad \text{et} \quad \det \frac{\partial \Phi}{\partial \theta} \neq 0. \quad (4.3.10)$$

**Théorème 4.3.2 ([12])**  *$\Sigma_\theta^c$  est e/s-identifiable avec ses c.i. connues si et seulement si*

$$\Theta \subset (\mathcal{X}_0 + \mathcal{Y}_n + \mathcal{U}_n).$$

◇ *Preuve*

Rappelons que  $\mathcal{X}_0 = \text{vect}\{dx\}$ .

1.  $\Rightarrow$  : On a toujours  $\mathcal{Y}_n \subset (\mathcal{X}_0 + \Theta + \mathcal{U}_n)$  car

$$\begin{aligned} y &= h(x, \theta, u), \\ \dot{y} &= \frac{\partial h}{\partial x} \dot{x} + \frac{\partial h}{\partial u} \dot{u} = \frac{\partial h}{\partial x} f + \frac{\partial h}{\partial u} \dot{u}, \\ &\vdots \\ y^{(n)} &= F(x, \theta, u, \dot{u} \cdots u^{(n)}) \end{aligned} \quad (4.3.11)$$

Par conséquent,  $\mathcal{Y}_n(0^+) \subset (\mathcal{X}_0(0^+) + \Theta + \mathcal{U}_n(0^+))$ . Il existe donc une fonction  $\psi = [\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_k]$  telle que

$$\begin{bmatrix} y_{0+} \\ \dot{y}_{0+} \\ \vdots \\ y_{0+}^{(k)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \psi_1(x_0, \theta, u_{0+}) \\ \psi_2(x_0, \theta, u_{0+}, \dot{u}_{0+}) \\ \vdots \\ \psi_k(x_0, \theta, u_{0+}, \dot{u}_{0+}, \dots, u_{0+}^{(k)}) \end{bmatrix} \quad (4.3.12)$$

Puisque le système  $\Sigma_\theta^c$  est e/s-identifiable avec ses c.i., alors, d'après la définition (4.3.5), il existe  $\Phi$  telle que

$$\Phi(x_0, \theta, u_{0+}, \dot{u}_{0+}, \dots, u_{0+}^{(k)}, y_{0+}, \dot{y}_{0+}, \dots, y_{0+}^{(k)}) = 0 \quad \text{et} \quad \det \frac{\partial \Phi}{\partial \theta} \neq 0. \quad (4.3.13)$$

Soit

$$\Psi = (y_{0+}, \dot{y}_{0+}, \dots, y_{0+}^{(k)})^T - \psi = 0,$$

alors il vient que  $\Phi = \alpha \cdot \Psi$ , avec  $\alpha \in \mathbb{R}^*$ .

L'équation (4.3.13) implique donc que

$$\det \frac{\partial \Psi}{\partial \theta} \neq 0.$$

Ceci induit une relation d'injectivité entre  $\theta$  et  $y(x_0, \theta, u)$ .

Il existe donc une transformation  $H : \mathcal{P} \mapsto (\mathcal{C}_Y[0, T])^{k+1}$ , inversible par rapport à  $(y, \dot{y}, \dots, y^{(k)})^T$  telle que

$$\theta = H(x_0, \theta, y, \dot{y}, \dots, y^{(k)}, u, \dot{u}, \dots, u^{(k)})$$

et

$$(y, \dot{y}, \dots, y^{(k)})^T = H^{-1}(x_0, \theta, u, \dot{u}, \dots, u^{(k)})$$

Finalement, on a

$$\Theta \subset (\mathcal{X}_0 + \mathcal{Y}_n + \mathcal{U}_n).$$

2.  $\Leftarrow$  : Similaire au cas précédent.

Nous allons maintenant rappeler, de manière pragmatique, comment appliquer ces résultats pour vérifier les différentes propriétés d'identifiabilité des systèmes non-linéaires continus.

## 4.4 Mise en œuvre et application aux modèles 3D, 4Dctl et 5Dctl

Comme on l'a spécifié, calculer l'identifiabilité entrée/sortie revient à savoir si les paramètres peuvent être extraits des sorties du système. Par conséquent, un système sera entrée/sortie identifiable si le vecteur de sortie  $y$  étendu ses dérivées supérieures est localement inversible par rapport au vecteur de paramètre  $\theta$ .

### 4.4.1 Mise en œuvre de la vérification de l'identifiabilité

Le système considéré est

$$\Sigma_\theta^c \triangleq \begin{cases} \dot{x} = f(x, u, \theta), & x_0 = x(0), \\ y = h(x, u, \theta), \\ t \in \mathbb{R}^+, \end{cases} \quad (4.4.1)$$

$x \in \mathbb{R}^n$ ,  $u \in \mathbb{R}^m$ ,  $y \in \mathbb{R}^p$ ,  $\theta \in \mathbb{R}^q$ .  $f$  et  $g$  sont supposées méromorphes.

Ce problème a été très bien illustré dans [12]. Tout d'abord, rappelons les notions d'observabilité et d'indices d'observabilité des systèmes non-linéaires ([37]). Soit

$$X = \text{vect}\{dx\}, \quad (4.4.2)$$

$$Y_k = \text{vect}\{dy^{(j)}, 0 < j < k\}, \quad (4.4.3)$$

$$U = \text{vect}\{du^{(j)}, 0 < j\}, \quad (4.4.4)$$

$$\Theta = \text{vect}\{d\theta\}, \quad (4.4.5)$$

et

$$\mathcal{O}_k := X \cap (Y_k + U + \Theta)$$

pour  $k = 1, \dots, n$ .

Alors

$$\mathcal{O}_1 \subset \mathcal{O}_2 \subset \dots \subset \mathcal{O}_n.$$

Les entiers  $k_i$  définis tels que

$$k_i = \text{card}\{k \mid d_k > k_i\},$$

avec  $d_1 = \dim \mathcal{O}_1$ ,  $d_k = \dim \mathcal{O}_k - \dim \mathcal{O}_{k-1}$  pour  $k = 2, \dots, n$  sont les indices d'observabilité du système  $\Sigma_\theta^c$  ([37]).

On a

$$\text{rang} \frac{\partial(y_1, \dots, y_1^{(k_1-1)}, y_2, \dots, y_2^{(k_1-1)}, \dots, y_p, \dots, y_p^{(k_1-1)})}{\partial x} = \sum_i k_i.$$

Alors, pour tout  $i = 1, \dots, p$ ,



$$\begin{aligned}
dy_i &= \xi_{i1} \cdot dx + \gamma_{i1} \cdot d\theta \pmod{U}, \\
d\dot{y}_i &= \xi_{i2} \cdot dx + \gamma_{i2} \cdot d\theta \pmod{U}, \\
&\vdots \\
dy_i^{(k_i-1)} &= \xi_{i,k_i-1} \cdot dx + \gamma_{i,k_i} \cdot d\theta \pmod{U}, \\
dy_i^{(j \geq k_i)} &= \sum_{r=1}^p \sum_{s=1}^{k_r} \eta_{rs} dy_r^{(s-1)} + \gamma_{i,j+1} \cdot d\theta \pmod{U}.
\end{aligned} \tag{4.4.6}$$

On en déduit donc que le système  $\Sigma_\theta^c$  est :

- (1) *entrée/sortie identifiable avec les c.i.* s'il existe des entiers  $k_i^*$  ( $i = 1, \dots, p$ ), tels que le système composé des équations  $dy_i, d\dot{y}_i, \dots, dy_i^{(k_i^*-1)}$  soit localement inversible par rapport à  $\theta$ . Ce qui est équivalent à dire que

$$\text{rang} \begin{bmatrix} \gamma_{11} \\ \vdots \\ \gamma_{1,k_1^*} \\ \vdots \\ \gamma_{p1} \\ \vdots \\ \gamma_{p,k_p^*} \end{bmatrix} = \dim(\theta). \tag{4.4.7}$$

- (2) *entrée/sortie identifiable (sans les c.i.)* s'il existe des entiers  $l_i^*$  ( $i = 1, \dots, p$ ), tels que le système composé des équations  $dy_i^{(k_i)}, dy_i^{(k_i+1)}, \dots, dy_i^{(l_i^*)}$  soit localement inversible par rapport à  $\theta$ . Ce qui est équivalent à dire que

$$\text{rang} \begin{bmatrix} \gamma_{1,k_1} \\ \vdots \\ \gamma_{1,l_1^*} \\ \vdots \\ \gamma_{p,k_p} \\ \vdots \\ \gamma_{p,l_p^*} \end{bmatrix} = \dim(\theta). \tag{4.4.8}$$

**Remarque 4.4.1** *L'observabilité du système n'est pas une condition nécessaire à la mise en place de la vérification de l'identifiabilité. Le calcul des indices d'observabilité n'est en aucun cas conditionné par l'existence de l'observabilité du système. Même si la démarche présentée ici passe par une détermination de la structure d'observabilité du système (parce que c'est, à notre connaissance, la méthode la plus simple pour vérifier si un système est identifiable), cette démarche n'est pas obligatoire.*

**Exemple 4.4.1** *Considérons le système*

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= \theta_1 x_1, \quad x_0 = (1, 0), \\
\dot{x}_2 &= 0, \\
\dot{y} &= x_1.
\end{aligned} \tag{4.4.9}$$

$X = \text{vect}\{dx_1, dx_2\}$ ,  $Y_0 = \text{vect}\{dx_1\}$ ,  $Y_k = \text{vect}\{dx_1^{(k)}\}$ , Ce système n'est pas observable. Cependant, il admet un indice d'observabilité  $k = 1$ .

On montre donc qu'il est e/s identifiable (avec ou sans les c.i.) car

$$\text{rang} \frac{\partial(y, \dot{y})}{\partial \theta} = 1.$$

#### 4.4.2 Identifiabilité e/s du modèle 3D

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - \beta TV + p(T, V), \\ \dot{T}^* &= \beta TV - \mu T^*, \\ \dot{V} &= kT^* - cV, \\ y_1 &= T + T^*, \\ y_2 &= V. \end{cases} \quad (4.4.10)$$

avec  $p(T, V) = rT \frac{V}{K+V}$ .  $y_1$ , la charge totale en CD4 et  $y_2$ , la charge virale sont les sorties mesurées du système. En calculant les indices d'observabilité, il est trivial de montrer que ce système est observable avec  $k_1 = 1$ ,  $k_2 = 2$  par exemple.

On a

$$T^* = \frac{\dot{y}_2 + cy_2}{k}.$$

D'où

$$T = \frac{1}{\beta y_2} [\dot{T}^* + \mu T^*] \quad (4.4.11)$$

$$= \frac{1}{\beta y_2} \left[ \frac{1}{k} \ddot{y}_2 + \frac{c + \mu}{k} \dot{y}_2 + \frac{\mu c}{k} y_2 \right]. \quad (4.4.12)$$

1) En utilisant  $y_1 = T + T^*$ , il vient que

$$y_1 = \frac{1}{k\beta y_2} [\ddot{y}_2 + (c + \mu)\dot{y}_2 + \mu cy_2 + \beta \dot{y}_2 y_2 + \beta cy_2^2].$$

Et donc

$$\ddot{y}_2 = k\beta y_1 y_2 - (c + \mu)\dot{y}_2 - \mu cy_2 - \beta \dot{y}_2 y_2 - \beta cy_2^2. \quad (4.4.13)$$

$$= \theta_1 \theta_4 y_1 y_2 - (\theta_2 + \theta_3)\dot{y}_2 - \theta_2 \theta_3 y_2 - \theta_4 (\dot{y}_2 y_2 - \theta_2 y_2^2), \quad (4.4.14)$$

avec  $\theta_1 = k$ ,  $\theta_2 = c$ ,  $\theta_3 = \mu$ ,  $\theta_4 = \beta$ . Les paramètres  $\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4$  sont donc identifiables à partir de l'équation (4.4.13) si

$$\text{rang} \frac{\partial(\ddot{y}_2, y_2^{(3)}, y_2^{(4)}, y_2^{(5)})}{\partial(\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4)} = 4, \quad (4.4.15)$$

i.e., si

$$\text{rang} \begin{bmatrix} \theta_4 y_1 y_2 & -\dot{y}_2 - \theta_3 y_2 & -\dot{y}_2 - \theta_2 y_2 & \dot{M} \\ \theta_4 (y_1 y_2)^{(1)} & -\ddot{y}_2 - \theta_3 \dot{y}_2 & -\ddot{y}_2 - \theta_2 \dot{y}_2 & \dot{M} \\ \theta_4 (y_1 y_2)^{(2)} & -y_2^{(3)} - \theta_3 \ddot{y}_2 & -y_2^{(3)} - \theta_2 \ddot{y}_2 & \ddot{M} \\ \theta_4 (y_1 y_2)^{(3)} & -y_2^{(4)} - \theta_3 y_2^{(3)} & -y_2^{(4)} - \theta_2 y_2^{(3)} & M^{(3)} \end{bmatrix} = 4, \quad (4.4.16)$$

avec

$$M = \theta_1 y_1 y_2 - \dot{y}_2 y_2 - \theta_2 y_2^2. \quad (4.4.17)$$

La condition  $\beta(c - \mu)y_1\dot{y}_2 \neq 0$  (*i.e.* la charge virale est non constante, le taux de CD4 est non nul,  $\beta \neq 0$  et  $c \neq \mu$ ) est donc une condition nécessaire à la validation de la condition de rang donnée par l'équation (4.4.15).

2) On a aussi

$$\dot{y}_1 = s - \delta T - \mu T^* + p(T, V) \quad (4.4.18)$$

$$\begin{aligned} &= s - \frac{\delta}{k\beta} \frac{\ddot{y}_2}{y_2} - \frac{\delta(c + \mu)}{k\beta} \frac{\dot{y}_2}{y_2} - \frac{\delta\mu c}{k\beta} \frac{y_2}{y_1} - \frac{\mu}{k} \dot{y}_2 - \dots \\ &\quad \frac{\mu c}{k} y_2 + p(T, V). \end{aligned} \quad (4.4.19)$$

En remplaçant  $\ddot{y}_2$  dans l'équation ci-dessus par son expression (4.4.13), on a donc

$$\dot{y}_1 = s - \delta y_1 + \frac{\delta - \mu}{k} \dot{y}_2 + \frac{c(\delta - \mu)}{k} y_2 + p(T, V), \quad (4.4.20)$$

avec

$$\begin{aligned} p(T, V) &= rT \frac{V}{K + V}, \\ &= \frac{ry_2}{k(K + y_2)} [ky_1 - \dot{y}_2 - cy_2]. \end{aligned} \quad (4.4.21)$$

D'où

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= s - \delta y_1 + \frac{\delta - \mu}{k} \dot{y}_2 + \frac{c(\delta - \mu)}{k} y_2 + \frac{ry_2}{(K + y_2)} A, \\ &= s - \delta A + \frac{ry_2}{(K + y_2)} A - \frac{\mu}{k} \dot{y}_2 - \frac{c\mu}{k} y_2, \\ &= \theta_5 - \theta_6 A + \theta_7 \frac{y_2}{(\theta_8 + y_2)} A - \frac{\theta_3}{\theta_1} \dot{y}_2 - \frac{\theta_2 \theta_3}{\theta_1} y_2, \end{aligned} \quad (4.4.22)$$

avec  $\theta_5 = s$ ,  $\theta_6 = \delta$ ,  $\theta_7 = r$ ,  $\theta_8 = K$ ,  $A = y_1 - \frac{1}{\theta_1} \dot{y}_2 - \frac{\theta_2}{\theta_1} y_2$ .

On montre donc que les paramètres  $s$ ,  $\delta$ ,  $r$ ,  $K$  sont identifiables à partir de l'équation (4.4.22) si

$$\text{rang} \frac{\partial(\dot{y}_1, y_1^{(2)}, y_1^{(3)}, y_1^{(4)})}{\partial(\theta_5, \theta_6, \theta_7, \theta_8)} = 4, \quad (4.4.23)$$

*i.e.* si,

$$\text{rang} \begin{bmatrix} 1 & -A & B & \theta_7 B_K \\ 0 & -\dot{A} & \dot{B} & \theta_7 \dot{B}_K \\ 0 & -\ddot{A} & \ddot{B} & \theta_7 \ddot{B}_K \\ 0 & -A^{(3)} & B^{(3)} & \theta_7 B_K^{(3)} \end{bmatrix} = 4, \quad (4.4.24)$$

avec

$$B = \frac{y_2}{K + y_2} A, \quad (4.4.25)$$

$$\dot{B} = \frac{K \dot{y}_2}{(K + y_2)^2} A + \frac{y_2}{K + y_2} \dot{A}, \quad (4.4.26)$$

$$\ddot{B} = \frac{K \ddot{y}_2 (K + y_2) - 2K \dot{y}_2^2}{(K + y_2)^3} A + \frac{2K \dot{y}_2}{(K + y_2)^2} \dot{A} + \frac{y_2}{K + y_2} \ddot{A}, \quad (4.4.27)$$

$$B^{(3)} = \left[ \frac{K \ddot{y}_2 (K + y_2) - 2K \dot{y}_2^2}{(K + y_2)^3} \right]^{(1)} A + 3 \frac{K \ddot{y}_2 (K + y_2) - 2K \dot{y}_2^2}{(K + y_2)^3} \dot{A} + \dots$$

$$\frac{3K \dot{y}_2}{(K + y_2)^2} \ddot{A} + \frac{y_2}{K + y_2} A^{(3)}. \quad (4.4.28)$$

$$B_K = \frac{\partial B}{\partial K} = -\frac{y_2}{(K + y_2)^2} A, \quad (4.4.29)$$

$$\dot{B}_K = \frac{\partial \dot{B}}{\partial K} = \frac{y_2 \dot{y}_2 - K \dot{y}_2}{(K + y_2)^3} A - \frac{y_2}{(K + y_2)^2} \dot{A}, \quad (4.4.30)$$

$$\ddot{B}_K = \frac{\partial \ddot{B}}{\partial K} = \frac{(y_2 \ddot{y}_2 - 2\dot{y}_2^2 - K \ddot{y}_2)(K + y_2) + 6K \dot{y}_2^2}{(K + y_2)^4} A + \dots$$

$$2 \frac{y_2 \dot{y}_2 - K \dot{y}_2}{(K + y_2)^3} \dot{A} - \frac{y_2}{(K + y_2)^2} \ddot{A}, \quad (4.4.31)$$

$$B_K^{(3)} = \frac{\partial B^{(3)}}{\partial K}. \quad (4.4.32)$$

La condition  $rK\dot{y}_2 \neq 0$  (*i.e.*  $y_2$  est non constant,  $r \neq 0$  et  $K \neq 0$ ) est une condition nécessaire à la validation de la condition de rang (4.4.24). Si le taux de prolifération  $r = 0$ , alors  $K$  n'est pas identifiable. Dans ce cas, l'étude de la prolifération des CD4 n'est plus nécessaire et on se ramène au cas du modèle 3D classique (sans prolifération), *i.e.* avec seulement 6 paramètres.

On montre donc que le modèle 3D est entièrement entrée/sortie identifiable si

$$\text{rang} \frac{\partial(\dot{y}_1, \dots, y_1^{(4)}, \ddot{y}_2, \dots, y_2^{(5)})}{\partial(\theta_1, \dots, \theta_8)} = 8. \quad (4.4.33)$$

L'expression totale du Jacobien  $\Gamma = \frac{\partial(\dot{y}_1, \dots, y_1^{(4)}, \ddot{y}_2, \dots, y_2^{(5)})}{\partial(\theta_1, \dots, \theta_8)}$  est

$$\begin{bmatrix} P & Q & R & 0 & 1 & -A & B & \theta_7 B_K \\ \dot{P} & \dot{Q} & \dot{R} & 0 & 0 & -\dot{A} & \dot{B} & \theta_7 \dot{B}_K \\ \ddot{P} & \ddot{Q} & \ddot{R} & 0 & 0 & -\ddot{A} & \ddot{B} & \theta_7 \ddot{B}_K \\ P^{(3)} & Q^{(3)} & R^{(3)} & 0 & 0 & -A^{(3)} & B^{(3)} & \theta_7 B_K^{(3)} \\ \theta_4 y_1 y_2 & O & N & M & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \theta_4 (y_1 y_2)^{(1)} & \dot{O} & \dot{N} & \dot{M} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \theta_4 (y_1 y_2)^{(2)} & \ddot{O} & \ddot{N} & \ddot{M} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \theta_4 (y_1 y_2)^{(3)} & O^{(3)} & N^{(3)} & M^{(3)} & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (4.4.34)$$

avec

$$N = -\dot{y}_2 - \theta_2 y_2, \quad (4.4.35)$$

$$O = -\dot{y}_2 - \theta_3 y_2, \quad (4.4.36)$$

$$P = \left[ -\theta_6 + \theta_7 \frac{y_2}{(\theta_8 + y_2)} \right] \left[ \frac{1}{\theta_1^2} \dot{y}_2 + \frac{\theta_2}{\theta_1^2} y_2 \right] + \frac{\theta_3}{\theta_1^2} \dot{y}_2 + \frac{\theta_2 \theta_3}{\theta_1^2} y_2, \quad (4.4.37)$$

$$Q = \frac{\theta_6}{\theta_1} y_2 - \frac{\theta_7}{\theta_1} \frac{y_2^2}{(\theta_8 + y_2)} - \frac{\theta_3}{\theta_1} y_2, \quad (4.4.38)$$

$$R = -\frac{1}{\theta_1} \dot{y}_2 - \frac{\theta_2}{\theta_1} y_2. \quad (4.4.39)$$

La condition de rang (4.4.33) est vraie si :

- la charge virale est non constante,
- et  $r \neq 0$ ,  $K \neq 0$ .

Notons que les conditions  $c \neq \mu$ ,  $\beta \neq 0$  et  $y_1 \neq 0$  ne sont plus nécessaires dans l'expression totale du Jacobien donné par la matrice (4.4.34).

On en déduit donc qu'un minimum de 11 mesures sont nécessaires pour calculer les 8 paramètres du système (car le calcul de  $y_1^{(4)}$  et de  $y_2^{(5)}$  est conditionné par l'existence de 5 échantillons de  $y_1$  et 6 échantillons  $y_2$  au minimum.)

#### Remarque 4.4.2 (ordre de dérivation des sorties)

Le choix des ordres de dérivation dans la condition de rang donnée par l'équation (4.4.33) n'est pas unique. On aurait pu aussi utiliser  $y_1^{(5)}$  et  $y_1^{(4)}$ . Ce choix de ces ordres de dérivation devra donc se faire en fonction du nombre de mesures disponibles (ou faisables) pour chaque sortie. Dans tous les cas,  $\sum (l_i + 1)$  mesures sont nécessaires (au minimum) pour estimer les paramètres du système ( $l_i$  étant l'ordre de dérivation choisi pour la  $i^{\text{ème}}$  sortie).

#### 4.4.3 Identifiabilité e/s du modèle 4Dctl

Le modèle 4Dctl tient compte de la dynamique des CD4 sains, infectés, des CD8 (les cellules cytotoxiques appelées CTL) et des virions. Il met à contribution 13 paramètres et se formule comme suit :

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - \beta TV + p(T, V), \\ \dot{T}^* &= \beta TV - \mu T^* - q T^* T_{\text{CTL}}, \\ \dot{T}_{\text{CTL}} &= \lambda + a T T^* T_{\text{CTL}} - \alpha T_{\text{CTL}}, \\ \dot{V} &= k T^* - c V, \\ y_1 &= T + T^*, \\ y_2 &= T_{\text{CTL}}, \\ y_3 &= V. \end{cases} \quad (4.4.40)$$

$y_1$ , le taux total CD4,  $y_2$ , le taux total de CD8 (de CTL) et  $y_3$ , la charge virale sont les sorties mesurées du système. Le terme de prolifération est  $p(T, V) = r T \frac{V}{K+V}$ .

Ce système est observable avec des indices d'observabilité  $k_1 = 2$ ,  $k_2 = 1$ ,  $k_3 = 1$  par exemple.

On a

$$T^* = \frac{\dot{y}_3 + cy_3}{k}, \quad (4.4.41)$$

et

$$\begin{aligned} T &= \frac{1}{\beta y_3} \left[ \dot{T}^* + \mu T^* + q T^* T_{\text{CTL}} \right], \\ &= \frac{1}{k\beta} \left[ \mu c + \frac{\ddot{y}_3}{y_3} + (c + \mu) \frac{\dot{y}_3}{y_3} + q \frac{\dot{y}_3 y_2}{y_3} + q c y_2 \right]. \end{aligned} \quad (4.4.42)$$

1) En utilisant l'égalité  $y_1 = T + T^*$ , il vient que

$$\begin{aligned} \ddot{y}_3 &= k\beta y_1 y_3 - (c + \mu)\dot{y}_3 - \mu c y_3 - q\dot{y}_3 y_2 - q c y_2 y_3 - \beta\dot{y}_3 y_3 - c\beta y_3^2, \\ &= \theta_1 \theta_5 y_1 y_3 - (\theta_2 + \theta_3)\dot{y}_3 - \theta_2 \theta_3 y_3 - \theta_4 \dot{y}_3 y_2 - \theta_4 \theta_2 y_2 y_3 - \dots \\ &\quad \theta_5 \dot{y}_3 y_3 - \theta_2 \theta_5 y_3^2. \end{aligned} \quad (4.4.43)$$

En posant

$$\theta_1 = k, \theta_2 = c, \theta_3 = \mu, \theta_4 = q, \theta_5 = \beta,$$

les paramètres  $\beta, \mu, q, k, c$  sont donc identifiables à partir de l'équation (4.4.43) si

$$\text{rang} \frac{\partial(\ddot{y}_3, \dots, y_3^{(6)})}{\partial(\theta_1, \dots, \theta_5)} = 5, \quad (4.4.44)$$

*i.e.*,

$$\text{rang} \begin{bmatrix} \theta_5 y_1 y_3 & M & N & O & P \\ \theta_5 (y_1 y_3)^{(1)} & \dot{M} & \dot{N} & \dot{O} & \dot{P} \\ \theta_5 (y_1 y_3)^{(2)} & \ddot{M} & \ddot{N} & \ddot{O} & \ddot{P} \\ \theta_5 (y_1 y_3)^{(3)} & M^{(3)} & N^{(3)} & O^{(3)} & P^{(3)} \\ \theta_5 (y_1 y_3)^{(4)} & M^{(4)} & N^{(4)} & O^{(4)} & P^{(4)} \end{bmatrix} = 5 \quad (4.4.45)$$

avec

$$M = -\dot{y}_3 - \theta_3 y_3 - \theta_4 y_2 y_3 - \theta_5 y_3^2, \quad (4.4.46)$$

$$N = -\dot{y}_3 - \theta_2 y_3, \quad (4.4.47)$$

$$O = -\dot{y}_3 y_2 - \theta_2 y_2 y_3, \quad (4.4.48)$$

$$P = \theta_1 y_1 y_3 - \dot{y}_3 y_3 - \theta_2 y_3^2. \quad (4.4.49)$$

La condition  $\beta y_1 \dot{y}_3 \neq 0$  est donc une condition nécessaire à la validation de la condition de rang (4.4.44).

2) Pour la sortie  $y_2$ , on a

$$\begin{aligned}
\dot{y}_2 &= \lambda + aTT^*y_2 - \alpha y_2, \\
&= \lambda + \frac{a}{k^2\beta} [\dot{y}_3 + cy_3] \left[ \mu c + \frac{\ddot{y}_3}{y_3} + (c + \mu) \frac{\dot{y}_3}{y_3} + q \frac{\dot{y}_3 y_2}{y_3} + qc y_2 \right] y_2 - \alpha y_2, \\
&= \lambda + \frac{a}{k^2\beta} \left[ \mu c \dot{y}_3 + \frac{\ddot{y}_3 \dot{y}_3}{y_3} + (c + \mu) \frac{\dot{y}_3^2}{y_3} + q \frac{\dot{y}_3^2 y_2}{y_3} + qc \dot{y}_3 y_2 + \dots \right. \\
&\quad \left. \mu c^2 y_3 + c \ddot{y}_3 + c(c + \mu) \dot{y}_3 + qc \dot{y}_3 y_2 + qc^2 y_2 y_3 \right] y_2 - \alpha y_2, \\
&= \lambda + \frac{a}{k^2\beta} \left[ (c^2 + 2\mu c) \dot{y}_3 y_2 + \frac{\ddot{y}_3 \dot{y}_3 y_2}{y_3} + (c + \mu) \frac{\dot{y}_3^2 y_2}{y_3} + q \frac{\dot{y}_3^2 y_2^2}{y_3} + \dots \right. \\
&\quad \left. 2qc \dot{y}_3 y_2^2 + \mu c^2 y_3 y_2 + c \ddot{y}_3 y_2 + qc^2 y_3 y_2^2 \right] - \alpha y_2. \tag{4.4.50}
\end{aligned}$$

En substituant  $\ddot{y}_3$  par son expression (4.4.43), dans l'équation ci-dessus, on obtient

$$\begin{aligned}
\dot{y}_2 &= \lambda + \frac{ac}{k} y_1 y_2 y_3 - \frac{ac^2}{k^2} y_2 y_3^2 + \frac{a}{k} y_1 y_2 \dot{y}_3 - \frac{2ac}{k^2} y_2 y_3 \dot{y}_3 - \dots \\
&\quad \frac{a}{k^2} y_2 \dot{y}_3 - \alpha y_2, \\
&= \theta_6 + \theta_8 \theta_2 y_1 y_2 y_3 - \frac{\theta_8 \theta_2^2}{\theta_1} y_2 y_3^2 + \theta_8 y_1 y_2 \dot{y}_3 - \frac{2\theta_8 \theta_2}{\theta_1} y_2 y_3 \dot{y}_3 - \dots \\
&\quad \frac{\theta_8}{\theta_1} y_2 \dot{y}_3 - \theta_7 y_2, \tag{4.4.51}
\end{aligned}$$

avec  $\theta_6 = \lambda$ ,  $\theta_7 = \alpha$ , et  $\theta_8 = \frac{a}{k}$ . Les paramètres  $\theta_6$ ,  $\theta_7$ ,  $\theta_8$  sont donc identifiables à, partir de l'équation (4.4.51) si

$$\text{rang} \frac{\partial(\dot{y}_2, \ddot{y}_2, y_2^{(3)})}{\partial(\theta_6, \theta_7, \theta_8)} = 3, \tag{4.4.52}$$

*i.e.*

$$\text{rang} \begin{bmatrix} 1 & -y_2 & C \\ 0 & -\dot{y}_2 & \dot{C} \\ 0 & -\ddot{y}_2 & \ddot{C} \end{bmatrix} = 3, \tag{4.4.53}$$

avec

$$C = \theta_2 y_1 y_2 y_3 - \frac{\theta_2^2}{\theta_1} y_2 y_3^2 + y_1 y_2 \dot{y}_3 - \frac{2\theta_2}{\theta_1} y_2 y_3 \dot{y}_3 - \frac{1}{\theta_1} y_2 \dot{y}_3. \tag{4.4.54}$$

La condition  $\dot{y}_2 y_3 \neq 0$  (*i.e.* la charge virale doit être non nulle et le taux total de CD8 doit être non constant) est donc une condition nécessaire à la validation de la condition de rang (4.4.52).

3) Enfin, pour la sortie  $y_1$ , en utilisant la relation

$$\dot{y}_1 = s - \delta T - \mu T^* - qT^* T_{\text{CTL}} + p(T, V),$$

et en substituant  $T$  et  $T^*$  par leurs expressions respectives, on a

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 = & s - \frac{\delta\mu c}{k\beta} - \frac{\delta}{k\beta} \frac{\ddot{y}_3}{y_3} - \frac{\delta(c+\mu)}{k\beta} \frac{\dot{y}_3}{y_3} - \frac{\delta q}{k\beta} \frac{\dot{y}_3 y_2}{y_3} - \dots \\ & \frac{\delta qc}{k\beta} y_2 - \frac{\mu}{k} \dot{y}_3 - \frac{\mu c}{k} y_3 - \frac{q}{k} y_2 \dot{y}_3 - \frac{qc}{k} y_2 y_3 + p(T, V), \end{aligned} \quad (4.4.55)$$

avec

$$\begin{aligned} p(T, V) &= rT \frac{y_3}{K + y_3}, \\ &= \frac{ry_3}{k(K + y_3)} [ky_1 - \dot{y}_3 - cy_3]. \end{aligned} \quad (4.4.56)$$

Finalement, en remplaçant  $\ddot{y}_3$  par son expression (4.4.43),

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= s - \delta y_1 + \frac{\delta - \mu}{k} \dot{y}_3 + \frac{c(\delta - \mu)}{k} y_3 - \dots \\ &\quad \frac{q}{k} y_2 \dot{y}_3 - \frac{qc}{k} y_2 y_3 + \frac{r}{k} \frac{y_3}{(K + y_3)} [ky_1 - \dot{y}_3 - cy_3], \\ &= s - \delta D + \frac{ry_3}{(K + y_3)} D - \frac{\mu}{k} \dot{y}_3 - \frac{\mu c}{k} y_3 - \dots \\ &\quad \frac{q}{k} y_2 \dot{y}_3 - \frac{qc}{k} y_2 y_3, \\ &= \theta_9 - \theta_{10} D + \theta_{11} \frac{y_3}{(\theta_{12} + y_3)} D - \frac{\theta_3}{\theta_1} \dot{y}_3 - \frac{\theta_2 \theta_3}{\theta_1} y_3 - \dots \\ &\quad \frac{\theta_4}{\theta_1} y_2 \dot{y}_3 - \frac{\theta_2 \theta_4}{\theta_1} y_2 y_3. \end{aligned} \quad (4.4.57)$$

avec  $\theta_9 = s$ ,  $\theta_{10} = \delta$ ,  $\theta_{11} = r$ ,  $\theta_{12} = K$  et  $D = y_1 - \frac{1}{\theta_1} \dot{y}_3 - \frac{\theta_2}{\theta_1} y_3$ .

Les paramètres  $\theta_9$ ,  $\theta_{10}$ ,  $\theta_{11}$ ,  $\theta_{12}$  sont donc identifiables à partir de l'équation (4.4.57) si

$$\text{rang} \frac{\partial(\dot{y}_1, \dots, y_1^{(4)})}{\partial(\theta_9, \dots, \theta_{12})} = 4, \quad (4.4.58)$$

*i.e.* si,

$$\text{rang} \begin{bmatrix} 1 & -D & E & \theta_{11} E_K \\ 0 & -\dot{D} & \dot{E} & \theta_{11} \dot{E}_K \\ 0 & -\ddot{D} & \ddot{E} & \theta_{11} \ddot{E}_K \\ 0 & -D^{(3)} & E^{(3)} & \theta_{11} E_K^{(3)} \end{bmatrix} = 4. \quad (4.4.59)$$



avec

$$E = \frac{y_3}{K + y_3} D, \quad (4.4.60)$$

$$\dot{E} = \frac{K \dot{y}_3}{(K + y_3)^2} D + \frac{y_3}{K + y_3} \dot{D}, \quad (4.4.61)$$

$$\ddot{E} = \frac{K \ddot{y}_3 (K + y_3) - 2K \dot{y}_3^2}{(K + y_3)^3} A + \frac{2K \dot{y}_3}{(K + y_3)^2} \dot{D} + \frac{y_3}{K + y_3} \ddot{D}, \quad (4.4.62)$$

$$E^{(3)} = \left[ \frac{K \ddot{y}_3 (K + y_3) - 2K \dot{y}_3^2}{(K + y_3)^3} \right]^{(1)} D + 3 \frac{K \ddot{y}_3 (K + y_3) - 2K \dot{y}_3^2}{(K + y_3)^3} \dot{D} + \dots$$

$$\frac{3K \dot{y}_3}{(K + y_3)^2} \ddot{D} + \frac{y_3}{K + y_3} D^{(3)}. \quad (4.4.63)$$

$$E_K = \frac{\partial E}{\partial K} = -\frac{y_3}{(K + y_3)^2} D, \quad (4.4.64)$$

$$\dot{E}_K = \frac{\partial \dot{E}}{\partial K} = \frac{y_3 \dot{y}_3 - K \dot{y}_3}{(K + y_3)^3} D - \frac{y_3}{(K + y_3)^2} \dot{D}, \quad (4.4.65)$$

$$\ddot{E}_K = \frac{\partial \ddot{E}}{\partial K} = \frac{(y_3 \ddot{y}_3 - 2\dot{y}_3^2 - K \ddot{y}_3)(K + y_3) + 6K \dot{y}_3^2}{(K + y_3)^4} D + \dots$$

$$2 \frac{y_3 \dot{y}_3 - K \dot{y}_3}{(K + y_3)^3} \dot{D} - \frac{y_3}{(K + y_3)^2} \ddot{D}, \quad (4.4.66)$$

$$E_K^{(3)} = \frac{\partial E^{(3)}}{\partial K}. \quad (4.4.67)$$

La condition  $rK\dot{y}_3 \neq 0$  doit donc être vérifiée pour que la condition de rang (4.4.58) soit vraie. Si  $r = 0$  (pas de prolifération) alors  $K$  n'est pas identifiable. Dans ce cas, on se ramène tout simplement au cas du modèle 4Dctl sans prolifération, *i.e.* avec seulement 10 paramètres à étudier.

Le modèle 4Dctl est donc entièrement entrée/sortie identifiable si et seulement si

$$\text{rang} \frac{\partial(\dot{y}_1, \dots, y_1^{(6)}, \dot{y}_2, \dots, y_2^{(3)}, \ddot{y}_3, \dots, y_3^{(4)})}{\partial(\theta_1, \dots, \theta_{12})} = 12, \quad (4.4.68)$$

L'expression totale du Jacobien  $\Gamma = \frac{\partial(\dot{y}_1, \dots, y_1^{(6)}, \dot{y}_2, \dots, y_2^{(3)}, \ddot{y}_3, \dots, y_3^{(4)})}{\partial(\theta_1, \dots, \theta_{12})}$  est

$$\begin{bmatrix} Q & R & S & T & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & -D & E & \theta_{11} E_K \\ \dot{Q} & \dot{R} & \dot{S} & \dot{T} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\dot{D} & \dot{E} & \theta_{11} \dot{E}_K \\ \ddot{Q} & \ddot{R} & \ddot{S} & \ddot{T} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\ddot{D} & \ddot{E} & \theta_{11} \ddot{E}_K \\ Q^{(3)} & R^{(3)} & S^{(3)} & T^{(3)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -D^{(3)} & E^{(3)} & \theta_{11} E_K^{(3)} \\ U & V & 0 & 0 & 0 & 1 & -y_2 & C & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \dot{U} & \dot{V} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\dot{y}_2 & \dot{C} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \ddot{U} & \ddot{V} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\ddot{y}_2 & \ddot{C} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \theta_5 y_1 y_3 & M & N & O & P & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \theta_5 (y_1 y_3)^{(1)} & \dot{M} & \dot{N} & \dot{O} & \dot{P} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \theta_5 (y_1 y_3)^{(2)} & \ddot{M} & \ddot{N} & \ddot{O} & \ddot{P} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \theta_5 (y_1 y_3)^{(3)} & M^{(3)} & N^{(3)} & O^{(3)} & P^{(3)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \theta_5 (y_1 y_3)^{(4)} & M^{(4)} & N^{(4)} & O^{(4)} & P^{(4)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

avec

$$Q = \left[ \theta_{11} \frac{y_3}{(\theta_{12} + y_3)} - \theta_{10} \right] \left[ \frac{1}{\theta_1^2} \dot{y}_2 + \frac{\theta_2}{\theta_1^2} y_3 \right] + \frac{\theta_3}{\theta_1^2} \dot{y}_3 + \frac{\theta_2 \theta_3}{\theta_1^2} y_3 - \dots$$

$$\frac{\theta_4}{\theta_1^2} y_2 \dot{y}_3 + \frac{\theta_2 \theta_4}{\theta_1^2} y_2 y_3, \quad (4.4.69)$$

$$R = \frac{\theta_{10}}{\theta_1} y_3 - \frac{\theta_{11}}{\theta_1} \frac{y_3^2}{(\theta_{12} + y_3)} - \frac{\theta_3}{\theta_1} y_3 - \frac{\theta_4}{\theta_1} y_2 y_3, \quad (4.4.70)$$

$$S = -\frac{1}{\theta_1} \dot{y}_3 - \frac{\theta_2}{\theta_1} y_3, \quad (4.4.71)$$

$$T = -\frac{1}{\theta_1} y_2 \dot{y}_3 - \frac{\theta_2}{\theta_1} y_2 y_3 = y_2 S, \quad (4.4.72)$$

$$U = -\frac{\theta_8 \theta_2^2}{\theta_1^2} y_2 y_3^2 - \frac{2\theta_8 \theta_2}{\theta_1^2} y_2 y_3 \dot{y}_3 + \frac{\theta_8}{\theta_1^2} y_2 \dot{y}_3, \quad (4.4.73)$$

$$V = \theta_8 y_1 y_2 y_3 - \frac{2\theta_8 \theta_2}{\theta_1} y_2 y_3^2 - \frac{2\theta_8}{\theta_1} y_2 y_3 \dot{y}_3. \quad (4.4.74)$$

Cette condition rang donnée par l'équation (4.4.68) de rang est vraie si

- la charge virale est non constante,
- le taux total de CD8 est non constant,
- et  $r \neq 0$ ,  $K \neq 0$ .

Dans ce cas, un minimum de 16 mesures sont nécessaires à l'identification des paramètres du modèle 4Dctl. Par exemple :

- 7 mesures du taux total de CD4,
- 4 mesures du taux total de CD8 et
- 5 mesures de la charge virale.

#### 4.4.4 Identifiabilité e/s du modèle 5Dctl

Le modèle 5Dctl est le suivant

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - \beta T V + p(T, V), \\ \dot{T}^* &= \beta T V - \mu T^* - q T^* T_{CTLa}, \\ \dot{T}_{CTLn} &= \lambda - w T^* T_{CTLn} - \alpha T_{CTLn}, \\ \dot{T}_{CTLa} &= w T^* T_{CTLn} + a T T^* T_{CTLa} - \gamma T_{CTLa}, \\ \dot{V} &= k T^* - c V, \\ y_1 &= T + T^*, \\ y_2 &= T_{CTLn} + T_{CTLa}, \\ y_3 &= V. \end{cases} \quad (4.4.75)$$

◇ *Observabilité du système :*

$T^*$  est observable à partir de la charge virale *via* l'équation

$$T^* = \frac{\dot{y}_3 + c y_3}{k}. \quad (4.4.76)$$

Donc  $T$  est observable *via* l'équation  $T = y_1 - T^*$ .

De l'équation

$$\dot{y}_1 = s - \delta T - \mu T^* - q T^* T_{CTLa} + p(T, V), \quad (4.4.77)$$

on montre donc que l'état  $T_{\text{CTL}_a}$  est observable. On en déduit que  $T_{\text{CTL}_n}$  est donc observable car  $y_2 = T_{\text{CTL}_n} + T_{\text{CTL}_a}$ .

Le système 5Dctl est donc observable avec comme indices d'observabilité  $k_1 = 1$ ,  $k_2 = 1$ ,  $k_3 = 3$  par exemple.

◇ *Identifiabilité du système*

1) En substituant  $T^*$  et  $T$  par leurs expressions respectives  $T^* = \frac{\dot{y}_3 + cy_3}{k}$  et  $T = y_1 - \frac{\dot{y}_3 + cy_3}{k}$  dans la 2<sup>e</sup> équation du modèle 5Dctl, on a

$$T_{\text{CTL}_a} = \frac{1}{q(cy_3 + \dot{y}_3)} [\ddot{y}_3 - k\beta y_1 y_3 + \beta y_3 \dot{y}_3 + (c + \mu)\dot{y}_3 + \dots - c\beta y_3^2 + c\mu y_3]. \quad (4.4.78)$$

Donc

$$\begin{aligned} \dot{y}_2 &= \dot{T}_{\text{CTL}_n} + \dot{T}_{\text{CTL}_a}, \\ &= \lambda - \alpha(y_2 - T_{\text{CTL}_a}) + aTT^*T_{\text{CTL}_a} - \gamma T_{\text{CTL}_a}, \\ &= \frac{ac}{k} y_1 y_3 T_{\text{CTL}_a} - \frac{ac^2}{k^2} y_3^2 T_{\text{CTL}_a} + \frac{a}{k} y_1 \dot{y}_3 T_{\text{CTL}_a} - \dots \\ &\quad \frac{2ac}{k^2} y_3 \dot{y}_3 T_{\text{CTL}_a} - \frac{a}{k^2} \dot{y}_3^2 T_{\text{CTL}_a} + \alpha T_{\text{CTL}_a} - \alpha y_2 - \dots \\ &\quad \gamma T_{\text{CTL}_a} + \lambda, \\ &= -\frac{a(c + \mu)}{kq} y_1 \dot{y}_3 + \frac{ac(c + 2\mu)}{k^2 q} y_3 \dot{y}_3 + \frac{a(c + \mu)}{k^2 q} \dot{y}_3^2 - \dots \\ &\quad \frac{a}{kq} y_1 \ddot{y}_3 + \frac{ac}{k^2 q} y_3 \ddot{y}_3 + \frac{a}{k^2 q} \dot{y}_3 \ddot{y}_3 + \frac{ac^2 \beta}{k^2 q} y_3^3 + \frac{ac^2 \mu}{k^2 q} y_3^2 - \dots \\ &\quad \frac{2a\beta}{kq} y_1 y_3 \dot{y}_3 + \frac{2ac\beta}{k^2 q} y_3^2 \dot{y}_3 + \frac{a\beta}{k^2 q} y_3 \dot{y}_3^2 - \frac{ac\mu}{kq} y_1 y_3 + \dots \\ &\quad \frac{a\beta}{q} y_1^2 y_3 - \frac{2ac\beta}{kq} y_1 y_3^2 + \frac{(\gamma - \alpha)}{q(cy_3 + \dot{y}_3)} [\ddot{y}_3 - k\beta y_1 y_3 + \dots \\ &\quad c\beta y_3^2 + \beta y_3 \dot{y}_3 + c\mu y_3 + (\mu + c)\dot{y}_3] - \alpha y_2 + \lambda. \end{aligned} \quad (4.4.79)$$

En posant,

$$\theta_1 = k, \theta_2 = c, \theta_3 = \beta, \theta_4 = \frac{a}{q}, \theta_5 = \mu, \theta_6 = \frac{\gamma - \alpha}{q}, \theta_7 = \alpha, \theta_8 = \lambda,$$

on montre que les paramètres  $\theta_1, \dots, \theta_8$ , sont identifiables à partir de l'équation (4.4.79) si

$$\text{rang} \frac{\partial(\dot{y}_2, \dots, y_2^{(8)})}{\partial(\theta_1, \dots, \theta_8)} = 8, \quad (4.4.80)$$

i.e., si

$$\text{rang} \begin{bmatrix} A & B & C & D & E & F & -y_2 & 1 \\ \dot{A} & \dot{B} & \dot{C} & \dot{D} & \dot{E} & \dot{F} & -\dot{y}_2 & 0 \\ \ddot{A} & \ddot{B} & \ddot{C} & \ddot{D} & \ddot{E} & \ddot{F} & -\ddot{y}_2 & 0 \\ A^{(3)} & B^{(3)} & C^{(3)} & D^{(3)} & E^{(3)} & F^{(3)} & -y_2^{(3)} & 0 \\ A^{(4)} & B^{(4)} & C^{(4)} & D^{(4)} & E^{(4)} & F^{(4)} & -y_2^{(4)} & 0 \\ A^{(5)} & B^{(5)} & C^{(5)} & D^{(5)} & E^{(5)} & F^{(5)} & -y_2^{(5)} & 0 \\ A^{(6)} & B^{(6)} & C^{(6)} & D^{(6)} & E^{(4)} & F^{(4)} & -y_2^{(6)} & 0 \\ A^{(7)} & B^{(7)} & C^{(7)} & D^{(7)} & E^{(4)} & F^{(4)} & -y_2^{(7)} & 0 \end{bmatrix} = 8, \quad (4.4.81)$$

avec

$$\begin{aligned} A = & \frac{\theta_4(\theta_2 + \theta_5)}{\theta_1^2} y_1 \dot{y}_3 - \frac{2\theta_4\theta_2(\theta_2 + 2\theta_5)}{\theta_1^3} y_3 \dot{y}_3 - \frac{2\theta_4(\theta_2 + \theta_5)}{\theta_1^3} \dot{y}_3^2 + \dots \\ & \frac{\theta_4}{\theta_1^2} y_1 \ddot{y}_3 - \frac{2\theta_4\theta_2}{\theta_1^3} y_3 \ddot{y}_3 - \frac{2\theta_4}{\theta_1^3} \dot{y}_3 \ddot{y}_3 - \frac{2\theta_4\theta_2^2\theta_3}{\theta_1^3} y_3^3 - \frac{2\theta_4\theta_2^2\theta_5}{\theta_1^3} y_3^2 + \dots \\ & \frac{2\theta_4\theta_3}{\theta_1^2} y_1 y_3 \dot{y}_3 - \frac{4\theta_4\theta_2\theta_3}{\theta_1^3} y_3^2 \dot{y}_3 - \frac{2\theta_4\theta_3}{\theta_1^3} y_3 \dot{y}_3^2 + \frac{\theta_4\theta_2\theta_5}{\theta_1^2} y_1 y_3 + \dots \\ & \frac{2\theta_4\theta_2\theta_3}{\theta_1^2} y_1 y_3^2 - \frac{\theta_6\theta_3}{(\theta_2 y_3 + \dot{y}_3)} y_1 y_3, \end{aligned} \quad (4.4.82)$$

$$\begin{aligned} B = & -\frac{\theta_4}{\theta_1} y_1 \dot{y}_3 + \frac{\theta_4(2\theta_2 + 2\theta_5)}{\theta_1^2} y_3 \dot{y}_3 + \frac{\theta_4}{\theta_1^2} \dot{y}_3^2 + \frac{\theta_4}{\theta_1^2} y_3 \ddot{y}_3 + \frac{2\theta_4\theta_2\theta_3}{\theta_1^2} y_3^3 + \dots \\ & \frac{2\theta_4\theta_2\theta_5}{\theta_1^2} y_3^2 + \frac{2\theta_4\theta_3}{\theta_1^2} y_3^2 \dot{y}_3 - \frac{\theta_4\theta_5}{\theta_1} y_1 y_3 - \frac{2\theta_4\theta_3}{\theta_1} y_1 y_3^2 + \dots \\ & \frac{\theta_6}{(\theta_2 y_3 + \dot{y}_3)^2} [y_3(\ddot{y}_3 - \theta_1\theta_3 y_1 y_3 + \theta_2\theta_3 y_3^2 + \theta_2\theta_5 y_3 + \dots \\ & \theta_3 y_3 \dot{y}_3 + (\theta_5 + \theta_2)\dot{y}_3) - (\theta_2 y_3 + \dot{y}_3)(\theta_3 y_3^2 + \theta_5 y_3 + \dot{y}_3)], \end{aligned} \quad (4.4.83)$$

$$\begin{aligned} C = & \frac{\theta_4\theta_2^2}{\theta_1^2} y_3^3 - \frac{2\theta_4}{\theta_1} y_1 y_3 \dot{y}_3 + \frac{2\theta_4\theta_2}{\theta_1^2} y_3^2 \dot{y}_3 + \frac{\theta_4}{\theta_1^2} y_3 \dot{y}_3^2 + \theta_4 y_1^2 y_3 - \dots \\ & \frac{2\theta_4\theta_2}{\theta_1} y_1 y_3^2 + \frac{\theta_6}{(\theta_2 y_3 + \dot{y}_3)} [-\theta_1 y_1 y_3 + \theta_2 y_3^2 + y_3 \dot{y}_3], \end{aligned} \quad (4.4.84)$$

$$\begin{aligned} D = & -\frac{(\theta_2 + \theta_5)}{\theta_1} y_1 \dot{y}_3 + \frac{\theta_2(\theta_2 + 2\theta_5)}{\theta_1^2} y_3 \dot{y}_3 + \frac{(\theta_2 + \theta_5)}{\theta_1^2} \dot{y}_3^2 - \dots \\ & \frac{1}{\theta_1} y_1 \ddot{y}_3 + \frac{\theta_2}{\theta_1^2} y_3 \ddot{y}_3 + \frac{1}{\theta_1^2} \dot{y}_3 \ddot{y}_3 + \frac{\theta_2^2\theta_3}{\theta_1^2} y_3^3 + \frac{\theta_2^2\theta_5}{\theta_1^2} y_3^2 - \dots \\ & \frac{2\theta_3}{\theta_1} y_1 y_3 \dot{y}_3 + \frac{2\theta_2\theta_3}{\theta_1^2} y_3^2 \dot{y}_3 + \frac{\theta_3}{\theta_1^2} y_3 \dot{y}_3^2 - \frac{\theta_2\theta_5}{\theta_1} y_1 y_3 + \dots \\ & \theta_3 y_1^2 y_3 - \frac{2\theta_2\theta_3}{\theta_1} y_1 y_3^2, \end{aligned} \quad (4.4.85)$$

$$E = -\frac{\theta_4}{\theta_1} y_1 \dot{y}_3 + \frac{2\theta_4\theta_2}{\theta_1^2} y_3 \dot{y}_3 + \frac{\theta_4}{\theta_1^2} \dot{y}_3^2 + \frac{\theta_4\theta_2^2}{\theta_1^2} y_3^2 - \frac{\theta_4\theta_2}{\theta_1} y_1 y_3 + \theta_6, \quad (4.4.86)$$

$$F = \frac{1}{(\theta_2 y_3 + \dot{y}_3)} \left[ \ddot{y}_3 - \theta_1 \theta_3 y_1 y_3 + \theta_2 \theta_3 y_3^2 + \theta_3 y_3 \dot{y}_3 + \dots \right. \\ \left. \theta_2 \theta_5 y_3 + (\theta_5 + \theta_2) \dot{y}_3 \right]. \quad (4.4.87)$$

La condition  $\dot{y}_2 \dot{y}_3 \neq 0$  est une condition nécessaire à la validation de la condition de rang donnée par l'équation (4.4.80).

2) On a aussi

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= s - \delta T - \mu T^* - q T^* T_{\text{CTL}a} + p(T, V), \\ &= s - \delta(y_1 - T^*) - \mu T^* - \frac{1}{k} \left[ \ddot{y}_3 - k\beta y_1 y_3 + \beta y_3 \dot{y}_3 + \dots \right. \\ &\quad \left. (c + \mu) \dot{y}_3 + c\beta y_3^2 + c\mu y_3 \right] + \frac{r y_3}{K + y_3} (y_1 - T^*), \\ &= s - \delta y_1 + \beta y_1 y_3 + \frac{c + \delta - 2\mu}{k} \dot{y}_3 - \frac{1}{k} \ddot{y}_3 + \frac{c(\delta - 2\mu)}{k} y_3 - \dots \\ &\quad \frac{c\beta}{k} y_3^2 - \frac{\beta}{k} y_3 \dot{y}_3 + \frac{r}{k} \frac{y_3}{K + y_3} [k y_1 - \dot{y}_3 - c y_3], \\ &= \theta_9 - \theta_{10} G + \theta_{11} \frac{y_3}{\theta_{12} + y_3} G + \theta_3 y_1 y_3 + \frac{\theta_2 - 2\theta_5}{\theta_1} \dot{y}_3 - \frac{2\theta_5 \theta_2}{\theta_1} y_3 - \dots \\ &\quad \frac{1}{\theta_1} \ddot{y}_3 - \frac{\theta_2 \theta_3}{\theta_1} y_3^2 - \frac{\theta_3}{\theta_1} y_3 \dot{y}_3. \end{aligned} \quad (4.4.88)$$

avec  $\theta_9 = s$ ,  $\theta_{10} = \delta$ ,  $\theta_{11} = r$ ,  $\theta_{12} = K$ ,  $G = y_1 - \frac{1}{\theta_1} \dot{y}_3 - \frac{\theta_2}{\theta_1} y_3$ .

Les paramètres  $\theta_9, \dots, \theta_{12}$  sont donc identifiables à partir de l'équation (4.4.88) si

$$\text{rang} \frac{\partial(\dot{y}_1, \dots, y_1^{(4)})}{\partial(\theta_9, \theta_{10}, \theta_{11}, \theta_{12})} = 4, \quad (4.4.89)$$

i.e. si,

$$\text{rang} \begin{bmatrix} 1 & -G & H & \theta_{11} H_K \\ 0 & -\dot{G} & \dot{H} & \theta_{11} \dot{H}_K \\ 0 & -\ddot{G} & \ddot{H} & \theta_{11} \ddot{H}_K \\ 0 & -G^{(3)} & H^{(3)} & \theta_{11} H_K^{(3)} \end{bmatrix} = 4, \quad (4.4.90)$$

avec

$$H = \frac{y_3}{K + y_3} G, \quad (4.4.91)$$

$$\dot{H} = \frac{K \dot{y}_3}{(K + y_3)^2} G + \frac{y_3}{K + y_3} \dot{G}, \quad (4.4.92)$$

$$\ddot{H} = \frac{K \ddot{y}_3 (K + y_3) - 2K \dot{y}_3^2}{(K + y_3)^3} G + \frac{2K \dot{y}_3}{(K + y_3)^2} \dot{G} + \frac{y_3}{K + y_3} \ddot{G}, \quad (4.4.93)$$

$$\begin{aligned} H^{(3)} &= \left[ \frac{K \ddot{y}_3 (K + y_3) - 2K \dot{y}_3^2}{(K + y_3)^3} \right]^{(1)} G + 3 \frac{K \ddot{y}_3 (K + y_3) - 2K \dot{y}_3^2}{(K + y_3)^3} \dot{G} + \dots \\ &\quad \frac{3K \dot{y}_3}{(K + y_3)^2} \ddot{G} + \frac{y_3}{K + y_3} G^{(3)}. \end{aligned} \quad (4.4.94)$$

$$H_K = \frac{\partial H}{\partial K} = -\frac{y_3}{(K + y_3)^2} G, \quad (4.4.95)$$

$$\dot{H}_K = \frac{\partial \dot{H}}{\partial K} = \frac{y_3 \dot{y}_3 - K \dot{y}_3}{(K + y_3)^3} G - \frac{y_3}{(K + y_3)^2} \dot{G}, \quad (4.4.96)$$

$$\begin{aligned} \ddot{H}_K = \frac{\partial \ddot{H}}{\partial K} = & \frac{(y_3 \ddot{y}_3 - 2\dot{y}_3^2 - K \ddot{y}_3)(K + y_3) + 6K \dot{y}_3^2}{(K + y_3)^4} G + \dots \\ & 2 \frac{y_3 \dot{y}_3 - K \dot{y}_3}{(K + y_3)^3} \dot{G} - \frac{y_3}{(K + y_3)^2} \ddot{G}, \end{aligned} \quad (4.4.97)$$

$$H_K^{(3)} = \frac{\partial H^{(3)}}{\partial K}. \quad (4.4.98)$$

La condition  $rK\dot{y}_3 \neq 0$  doit donc être vérifiée pour que la condition de rang soit vraie. Si  $r = 0$  alors  $K$  n'est pas identifiable. Dans ce cas, on se ramène au cas du modèle 5Dctl sans prolifération, *i.e* avec seulement 12 paramètres à identifier.

3) Pour finir, on a

$$\begin{aligned} \ddot{y}_3 &= k\dot{T}^* - c\dot{y}_3, \\ &= k\beta T y_3 - k\mu T^* - kqT^* T_{\text{CTL}a} - c\dot{y}_3. \end{aligned}$$

D'où

$$y_3^{(3)} = k\beta(Ty_3)^{(1)} - k\mu\dot{T}^* - kq\dot{T}^* T_{\text{CTL}a} - kqT^* \dot{T}_{\text{CTL}a} - c\ddot{y}_3, \quad (4.4.99)$$

avec

$$\begin{aligned} kqT^* \dot{T}_{\text{CTL}a} &= kqT^* [wT^* T_{\text{CTL}n} + aTT^* T_{\text{CTL}a} - \gamma T_{\text{CTL}a}], \\ &= kqT^* [wT^* (y_2 - T_{\text{CTL}a}) - aTT^* T_{\text{CTL}a} - \gamma T_{\text{CTL}a}], \\ &= (w + \gamma) [k\beta y_1 y_3 - \ddot{y}_3 + c\beta y_3^2 - (c + \mu)\dot{y}_3 - \mu c y_3 - \dots \\ &\quad \beta y_3 \dot{y}_3] + ac\beta y_1^2 y_3^2 + a\beta y_1^2 y_3 \dot{y}_3 + \frac{c^2 q w}{k} y_2 y_3^2 - \dots \\ &\quad \frac{ac(c + 2\mu)}{k} y_1 y_3 \dot{y}_3 + \frac{2cq}{k} y_2 y_3 \dot{y}_3 + \frac{ac^2(c + 3\mu)}{k^2} y_3^2 \dot{y}_3 - \dots \\ &\quad \frac{a(c + \mu)}{k} y_1 \dot{y}_3^2 + \frac{qw}{k} y_2 \dot{y}_3^2 + \frac{ac(2c + 3\mu)}{k^2} y_3 \dot{y}_3^2 + \dots \\ &\quad \frac{a(c + \mu)}{k^2} \dot{y}_3^3 - \frac{ac}{k} y_1 y_3 \ddot{y}_3 + \frac{ac^2}{k^2} y_3^2 \ddot{y}_3 - \frac{a}{k} y_1 \dot{y}_3 \ddot{y}_3 + \dots \\ &\quad \frac{2ac}{k^2} y_3 \dot{y}_3 \ddot{y}_3 + \frac{a}{k^2} \dot{y}_3^2 \ddot{y}_3 - \frac{2ac^2\beta}{k} y_1 y_3^3 + \frac{ac^3\beta}{k^2} y_3^4 - \dots \\ &\quad \frac{4ac\beta}{k} y_1 y_3^2 \dot{y}_3 + \frac{3ac^2\beta}{k^2} y_3^3 \dot{y}_3 - \frac{2a\beta}{k} y_1 y_3 \dot{y}_3^2 + \frac{3ac\beta}{k^2} y_3^2 \dot{y}_3^2 + \dots \\ &\quad \frac{a\beta}{k^2} y_3 \dot{y}_3^3 + \frac{ac^2\mu}{k} y_1 y_3^2 + \frac{ac^3\mu}{k^2} y_3^3, \end{aligned} \quad (4.4.100)$$

$$k\mu\dot{T}^* = \mu\ddot{y}_3 + \mu c\dot{y}_3, \quad (4.4.101)$$

$$k\beta(Ty_3)^{(1)} = k\beta(\dot{y}_1y_3 + y_1\dot{y}_3) - \beta(\ddot{y}_3y_3 + \dot{y}_3^2) - 2c\beta\dot{y}_3y_3, \quad (4.4.102)$$

$$kq\dot{T}^*T_{\text{CTLa}} = \frac{\ddot{y}_3 + c\dot{y}_3}{\dot{y}_3 + cy_3} [\ddot{y}_3 - k\beta y_1y_3 + \beta y_3\dot{y}_3 + (c + \mu)\dot{y}_3 + \dots \\ c\beta y_3^2 + c\mu y_3] . \quad (4.4.103)$$

$$(4.4.104)$$

En adoptant comme notations  $y_1 = \mathbf{y1}$ ,  $\dot{y}_1 = \mathbf{y1p}$ ,  $y_2 = \mathbf{y2}$ ,  $\dot{y}_2 = \mathbf{y2p}$ ,  $y_3 = \mathbf{y3}$ ,  $\dot{y}_3 = \mathbf{y3p}$ ,  $\ddot{y}_3 = \mathbf{y3pp}$  et  $y_3^{(3)} = \mathbf{y3ppp}$  sous *Mathematica*<sup>®</sup>, on montre que l'expression finale de  $y_3^{(3)}$  devient

$$\mathbf{y3pp} = \frac{\theta_1 \theta_3 (\mathbf{y1p} \mathbf{y3} \mathbf{y3p} + \mathbf{y1} (\mathbf{y3p}^2 + \mathbf{y3} \mathbf{y3pp}) + \mathbf{y3} (\mathbf{y1p} \mathbf{y3} + 2 \mathbf{y1} \mathbf{y3p}) \theta_2 - \mathbf{y1} \mathbf{y3} (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2) \theta_7)}{\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2} - \\ \frac{1}{\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2} (\mathbf{y3pp}^2 + 3 \mathbf{y3p} \mathbf{y3pp} \theta_2 + (\mathbf{y3p}^2 + \mathbf{y3} \mathbf{y3pp}) \theta_2^2 + \\ 2 (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2) (\mathbf{y3pp} + \mathbf{y3p} \theta_2) \theta_5 - (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2) (\mathbf{y3pp} + \mathbf{y3p} \theta_5 + \theta_2 (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_5)) \theta_7) - \\ \frac{(\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2) (\mathbf{y3pp} + \mathbf{y3} \mathbf{y3p} \theta_3 + \mathbf{y3p} \theta_5 + \theta_2 (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} (\mathbf{y3} \theta_3 + \theta_5))) (\theta_7 - \theta_{13})}{\theta_1} - \\ \theta_3 (\mathbf{y3p}^2 + 2 \mathbf{y3} \mathbf{y3pp} + \mathbf{y3} (3 \mathbf{y3p} \theta_2 - (1 + \mathbf{y1}) (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2) \theta_7 + \mathbf{y1} (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2) \theta_{13})) + (-\mathbf{y1}^2 \mathbf{y3} \mathbf{y3p} + \\ \frac{1}{\theta_1^2 \theta_3 \theta_4} (\theta_4 (-\mathbf{y1}^2 \mathbf{y3}^2 \theta_1^2 \theta_2 \theta_3 - (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2)^2 (\mathbf{y3pp} + \mathbf{y3} \mathbf{y3p} \theta_3 + \mathbf{y3p} \theta_5 + \theta_2 (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} (\mathbf{y3} \theta_3 + \theta_5))) + \\ \mathbf{y1} \theta_1 (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2) (\mathbf{y3pp} + 2 \mathbf{y3} \mathbf{y3p} \theta_3 + \mathbf{y3p} \theta_5 + \theta_2 (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} (2 \mathbf{y3} \theta_3 + \theta_5))) - \\ \theta_1 ((\mathbf{y3p} - \theta_1 + \mathbf{y3} \theta_2) (\mathbf{y3pp} + \mathbf{y3} (\mathbf{y3p} - \mathbf{y1} \theta_1) \theta_3 + \mathbf{y3p} \theta_5 + \theta_2 (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} (\mathbf{y3} \theta_3 + \theta_5))) \theta_6 + \\ \mathbf{y2} (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2)^2 (-\theta_7 + \theta_{13}))) \theta_{14} + \frac{\mathbf{y2} (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2)^2 \theta_6 \theta_{14}^2}{\theta_1 \theta_3^2 \theta_4^2}$$

avec

$$\theta_{13} = (w + \gamma), \quad \theta_{14} = a\beta,$$

On montre donc que les paramètres  $\theta_{13}$ ,  $\theta_{14}$ , sont identifiables partir de l'équation (4.4.99) si

$$\text{rang} \frac{\partial(y_3^{(3)}, y_3^{(4)})}{\partial(\theta_{13}, \theta_{14})} = 2, \quad (4.4.105)$$

i.e.,

$$\text{rang} \begin{bmatrix} M & N \\ \dot{M} & \dot{N} \end{bmatrix} = 2, \quad (4.4.106)$$

avec

$$\mathbf{M} = \frac{(\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2) (\theta_3 \theta_4 (\mathbf{y3pp} + \mathbf{y3} (\mathbf{y3p} - \mathbf{y1} \theta_1) \theta_3 + \mathbf{y3p} \theta_5 + \theta_2 (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} (\mathbf{y3} \theta_3 + \theta_5))) - \mathbf{y2} (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2) \theta_{14})}{\theta_1 \theta_3 \theta_4} \\ \mathbf{N} = -\frac{1}{\theta_1^2 \theta_3^2 \theta_4^2} (\mathbf{y3} (\mathbf{y3p} - \mathbf{y1} \theta_1 + \mathbf{y3} \theta_2) \theta_3^2 \theta_4 ((\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2) (\mathbf{y3p} - \mathbf{y1} \theta_1 + \mathbf{y3} \theta_2) \theta_4 + \theta_1 (\mathbf{y3p} - \theta_1 + \mathbf{y3} \theta_2) \theta_6) + \\ \theta_3 \theta_4 ((\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2) (\mathbf{y3p} - \mathbf{y1} \theta_1 + \mathbf{y3} \theta_2) \theta_4 (\mathbf{y3pp} + \mathbf{y3p} \theta_5 + \theta_2 (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_5)) + \\ \theta_1 ((\mathbf{y3p} - \theta_1 + \mathbf{y3} \theta_2) (\mathbf{y3pp} + \mathbf{y3p} \theta_2 + (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2) \theta_5) \theta_6 + \mathbf{y2} (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2)^2 (-\theta_7 + \theta_{13}))) - 2 \\ \mathbf{y2} \theta_1 (\mathbf{y3p} + \mathbf{y3} \theta_2)^2 \theta_6 \theta_{14})$$

Le modèle 5Dctl est entièrement e/s identifiable si

$$\frac{\partial(\dot{y}_1, \dots, y_1^{(4)}, \dot{y}_2, \dots, y_2^{(6)}, y_3^{(3)}, \dots, y_3^{(8)})}{\partial(\theta_1, \dots, \theta_{14})} = 14. \quad (4.4.107)$$

Les paramètres  $a$ ,  $q$ ,  $\gamma$ , et  $w$  s'obtiennent de la manière suivante :

$$a = \frac{\theta_{14}}{\theta_3}, \quad q = \frac{\theta_{14}}{\theta_3 \theta_4}, \quad \gamma = \frac{\theta_6 \theta_{14}}{\theta_3 \theta_4} + \theta_7, \quad w = \theta_{13} - \frac{\theta_6 \theta_{14}}{\theta_3 \theta_4} - \theta_7.$$

L'expression totale du Jacobien  $\Gamma = \frac{\partial(\dot{y}_1, \dots, y_1^{(4)}, \dot{y}_2, \dots, y_2^{(8)}, y_3^{(3)}, y_3^{(4)})}{\partial(\theta_1, \dots, \theta_{14})}$  est

$$\begin{bmatrix} O & P & Q & 0 & R & 0 & 0 & 0 & 1 & -G & H & \theta_{11}H_K & 0 & 0 \\ \dot{O} & \dot{P} & \dot{Q} & 0 & \dot{R} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\dot{G} & \dot{H} & \theta_{11}\dot{H}_K & 0 & 0 \\ \ddot{O} & \ddot{P} & \ddot{Q} & 0 & \ddot{R} & 0 & 0 & 0 & 0 & -\ddot{G} & \ddot{H} & \theta_{11}\ddot{H}_K & 0 & 0 \\ O^{(3)} & P^{(3)} & Q^{(3)} & 0 & R^{(3)} & 0 & 0 & 0 & 0 & -G^{(3)} & H^{(3)} & \theta_{11}H_K^{(3)} & 0 & 0 \\ A & B & C & D & E & F & -y_2 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \dot{A} & \dot{B} & \dot{C} & \dot{D} & \dot{E} & \dot{F} & -\dot{y}_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \ddot{A} & \ddot{B} & \ddot{C} & \ddot{D} & \ddot{E} & \ddot{F} & -\ddot{y}_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ A^{(3)} & B^{(3)} & C^{(3)} & D^{(3)} & E^{(3)} & F^{(3)} & -y_2^{(3)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ A^{(4)} & B^{(4)} & C^{(4)} & D^{(4)} & E^{(4)} & F^{(4)} & -y_2^{(4)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ A^{(5)} & B^{(5)} & C^{(5)} & D^{(5)} & E^{(5)} & F^{(5)} & -y_2^{(5)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ A^{(6)} & B^{(6)} & C^{(6)} & D^{(6)} & E^{(6)} & F^{(6)} & -y_2^{(6)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ A^{(7)} & B^{(7)} & C^{(7)} & D^{(7)} & E^{(7)} & F^{(7)} & -y_2^{(7)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ S & T & U & V & W & X & Y & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & M & N \\ \dot{S} & \dot{T} & \dot{U} & \dot{V} & \dot{W} & \dot{X} & \dot{Y} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dot{M} & \dot{N} \end{bmatrix},$$

avec

$$\begin{aligned} O &= \left[ \theta_9 \frac{y_3}{\theta_{12} + y_3} - \theta_{10} \right] \left[ \frac{1}{\theta_1^2} \dot{y}_3 + \frac{\theta_2}{\theta_1^2} y_3 \right] - \frac{\theta_2 - 2\theta_5}{\theta_1^2} \dot{y}_3 + \dots \\ &\quad \frac{2\theta_5\theta_2}{\theta_1^2} y_3 + \frac{1}{\theta_1^2} \ddot{y}_3 + \frac{\theta_2\theta_3}{\theta_1^2} y_3^2 + \frac{\theta_3}{\theta_1^2} y_3 \dot{y}_3, \end{aligned} \quad (4.4.108)$$

$$P = \frac{\theta_{10}}{\theta_1} y_3 + \frac{1}{\theta_1} \dot{y}_3 - \frac{2\theta_5}{\theta_1} y_3 - \frac{\theta_3}{\theta_1} y_3^2, \quad (4.4.109)$$

$$Q = y_1 y_3 - \frac{\theta_2}{\theta_1} y_3^2 - \frac{1}{\theta_1} y_3 \dot{y}_3, \quad (4.4.110)$$

$$R = \frac{2}{\theta_1} \dot{y}_3 - \frac{2\theta_2}{\theta_1} y_3, \quad (4.4.111)$$

$$S = \frac{\partial y_3^{(3)}}{\partial \theta_1}, \quad T = \frac{\partial y_3^{(3)}}{\partial \theta_2}, \quad U = \frac{\partial y_3^{(3)}}{\partial \theta_3}, \quad V = \frac{\partial y_3^{(3)}}{\partial \theta_4}, \quad (4.4.112)$$

$$W = \frac{\partial y_3^{(3)}}{\partial \theta_5}, \quad X = \frac{\partial y_3^{(3)}}{\partial \theta_6}, \quad Y = \frac{\partial y_3^{(3)}}{\partial \theta_7} = \frac{\theta_3 \theta_4}{\theta_{14}} X. \quad (4.4.113)$$

Les expressions finales de  $S, T, U, V, W, X, Y$  sont présentées dans l'annexe A.

Dans ce cas, un minimum de 19 mesures est requis pour que les 14 paramètres du modèle soient identifiables.

Cette condition de rang donnée par l'équation (4.4.107) est vérifiée si

- la charge virale est non constante,
- et  $r \neq 0, K \neq 0$ .

#### 4.4.5 Récapitulatif des propriétés d'identifiabilité des modèles 3D, 4Dctl, 5Dctl

La Table (4.1) récapitule les propriétés d'identifiabilité des 3 modèles étudiés ici.



Modèles	3D	4Dctl	5Dctl
Nombre de paramètres	8	12	14
Sorties mesurées	CD4, V	CD4, CD8, V	CD4, CD8, V
E/S identifiable ?	oui	oui	oui
Nombre total minimal de mesures	11	16	19
Nombre minimal de mesures de T4	2	2	2
Nombre minimal de mesures de T8	×	2	2
Nombre minimal de mesures de V	3	3	4
Choix possibles de mesures (T4,T8,V)	(2, ×, 9)	(4, 5, 7)	(5, 5, 9)
	(3, ×, 8)	(7, 4, 5)	(9, 5, 5)
	(4, ×, 7)	(5, 7, 4)	(5, 9, 5)
	(5, ×, 6)	(5, 5, 6)	(6, 6, 7)
	(6, ×, 5)	(6, 5, 5)	(7, 6, 6)
	(7, ×, 4)	(5, 6, 5)	(6, 7, 6)
	(8, ×, 3)	(6, 6, 4)	(5, 6, 8)

TABLE 4.1 – Identifiabilité e/s des modèles 3D, 4Dctl, et 5Dctl. La liste des choix possibles de mesures (T4,T8,V) est non exhaustive pour les modèles 4Dctl et 5Dctl. Le symbole × signifie qu’aucune mesure n’est requise.

## 4.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté de manière complète l’identifiabilité des systèmes continus non-linéaires. Nous avons fait le choix d’introduire les notions d’identifiabilité e/e (et identifiabilité e/s) car elle permet de définir manière pragmatique et sans ambiguïté l’identifiabilité des systèmes dynamiques.

L’identifiabilité des systèmes étant vérifiée, le calcul des paramètres peut être mis en place. Dans le cadre de ce travail de recherche, ce calcul des paramètres a nécessité d’autres approches de modélisation. Des systèmes en temps discret ont donc été étudiés et utilisés pour faciliter le processus d’estimation des paramètres. En effet, grâce aux avantages qu’ils offrent en terme de *rapidité de calcul*, d’*implémentation rapide et simple*, d’*absence de dérivées*, les systèmes en temps discret sont très souvent utilisés numériquement pour implémenter la plupart des automates. L’identifiabilité des systèmes en temps discret a donc été étudiée. Le chapitre qui vient traite de ce problème.

## Chapitre 5

# Identifiabilité des systèmes en temps discret

### 5.1 Introduction

Comparée au cas des systèmes à temps continu, l'identifiabilité des systèmes dynamiques à temps discret a été très peu étudiée. Comme contributions majeures dans ce domaine, on peut citer [38]. Dans ce chapitre, nous allons faire un bref rappel des notions d'identifiabilité entrée/sortie des systèmes à temps discret ([38]). Ces notions permettront de mieux appréhender le prochain chapitre.

La notion d'identifiabilité des systèmes en temps discret est analogue à celle des systèmes en temps continu. Les notions l'identifiabilité entrée/état, d'identifiabilité locale faible et forte des systèmes en temps discret ne seront donc pas présentées.

### 5.2 Concepts et définitions

Considérons le système non-linéaire en temps discret suivant

$$\Sigma_{\theta}^d \triangleq \begin{cases} x(n+1) = f(x(n), u(n), \theta), & x_0 = x(0), \\ y(n) = h(x(n), u(n), \theta), \\ n = n_0, n_1, \dots, n_N, \\ N \in \mathbb{N}_+^*, \end{cases} \quad (5.2.1)$$

$x \in \mathbb{R}^n$ ,  $u \in \mathbb{R}^m$ ,  $y \in \mathbb{R}^p$ ,  $\theta \in \mathbb{R}^q$  sont respectivement les états, les entrées, les sorties et les paramètres du système.  $\theta$  est le vecteur des paramètres à estimer. Les fonctions  $f$  et  $h$  sont supposées méromorphes. On notera par  $\{x\}_{n_0}^{n_N}$ ,  $\{u\}_{n_0}^{n_N}$ ,  $\{y\}_{n_0}^{n_N}$ , les séquences discrètes des états, des entrées et des sorties du système pour  $n \in \{n_0, \dots, n_N\}$ .

Par mesure de simplicité, on notera par  $[n_0, n_N]$  la séquence  $\{n_0, n_1, \dots, n_N\}$ .

Par analogie au cas continu, nous introduisons ici les notions de système-identifiabilité et de paramètre-identifiabilité.

**Définition 5.2.1 (système non-identifiable)** *Le paramètre  $\theta_i$  est dit non-identifiable sur  $[0, N]$ ,  $N > 0$ , s'il existe une infinité de valeurs pour  $\theta_i$  qui satisfont les équations du système  $\Sigma_{\theta}^d$ . Si au moins un paramètre  $\theta_i$  satisfait cette condition, le système est dit non-identifiable.*

**Exemple 5.2.1** *Le système*

$$\begin{aligned} x(n+1) &= \theta_1 \theta_2, \\ y(n) &= x(n), \end{aligned} \quad (5.2.2)$$

est non identifiable. L'ensemble des valeurs de  $\theta$  qui satisfont le système est

$$\mathcal{S}_\theta = \{(\theta_1, \theta_2) : \theta_1 = \frac{x(n+1)}{\theta_2}, \theta_2 = \mathbb{R}^*\}.$$

**Définition 5.2.2 (système-identifiabilité)** Le paramètre  $\theta_i$  est dit système-identifiable sur  $[0, N]$ ,  $N > 0$ , s'il existe un nombre fini de valeurs ( $> 0$ ) pour  $\theta_i$  qui satisfont les équations du système  $\Sigma_\theta^d$ . Le système  $\Sigma_\theta^d$  est dit système-identifiable si tous les paramètres  $\theta_i$  sont système-identifiables.

**Exemple 5.2.2** *Le système*

$$\begin{aligned} x_1(n+1) &= \theta_1^2, \\ x_2(n+1) &= 0, \\ y(n) &= x_2(n) + \theta_2, \end{aligned} \quad (5.2.3)$$

est système-identifiable. L'ensemble des valeurs de  $\theta = (\theta_1, \theta_2)$  qui satisfont le système est fini et égale à

$$\mathcal{S}_\theta = \{(-\sqrt{x_1(n+1)}, y(n) - x_2(n)), (\sqrt{x_1(n+1)}, y(n) - x_2(n))\}.$$

**Définition 5.2.3 (paramètre-identifiabilité)** Le paramètre  $\theta_i$  est dit paramètre-identifiable sur  $[0, N]$ ,  $N > 0$ , s'il existe une et une seule valeur pour  $\theta_i$  qui satisfait les équations du système  $\Sigma_\theta^d$ . Le système  $\Sigma_\theta^d$  est dit paramètre-identifiable si tous les paramètres  $\theta_i$  sont paramètre-identifiables.

**Exemple 5.2.3** *Le système*

$$\begin{aligned} x(n+1) &= \theta, \\ y(n) &= x(n), \end{aligned} \quad (5.2.4)$$

est paramètre-identifiable. Il existe une et une seule valeur  $\theta = x(n+1)$  qui satisfait le système.

### 5.3 Identifiabilité entrée/sortie (algébrique)

Comme on l'a vu dans le chapitre précédent, l'identifiabilité e/s se caractérise en terme de distingabilité des sorties mesurées du système. Dans le cas des systèmes en temps discret, cette notion reste inchangée. Les notions d'identifiabilité faible et forte (dans le cas discret) peuvent être aisément mises en oeuvre en se référant, par analogie, au cas continu. La correspondance entre le cas discret et le cas continu se fera en remplaçant  $y, \dot{y}, \dots, y^{(k)}$  par  $y(n), y(n+1), \dots, y(n+k)$ ; (c.f. section 4.3.1, page 29).

### 5.3.1 Caractérisation de l'identifiabilité entrée/sortie

Soit  $\{\mathcal{U}\}_0^N$ , l'ensemble des entrées qui admettent des séquences admissibles sur  $[0, N]$ . Définissons une topologie sur  $\{\mathcal{U}\}_0^N$  muni de la norme suivante ([38]) :

$$\forall \{r\}_0^N \in \{\mathcal{U}\}_0^N, \quad \|\{r\}_0^N\| = \sqrt{\sum_{i=0}^N |r(i)|^2}.$$

Par mesure de simplicité, on notera par  $r$  la séquence  $\{r\}_0^N$ .

Sauf mention du contraire, on notera par  $\mathcal{M}$  un ouvert de  $\mathbb{R}^n$ , par  $\mathcal{U}$  un ouvert de  $\mathbb{R}^m$ , par  $\mathcal{Y}$  un ouvert de  $\mathbb{R}^p$  et par  $\mathcal{P}$  un ouvert de  $\mathbb{R}^q$ .

**Définition 5.3.1 (identifiabilité e/s [38])** *Le système  $\Sigma_\theta^d$  est dit algébriquement identifiable s'il existe un entier  $N \geq 0$  et une fonction méromorphe  $\Phi : \mathbb{R}^q \times \mathbb{R}^{(N+1)m} \times \mathbb{R}^{(N+1)p} \rightarrow \mathbb{R}^q$  tels que*

$$\Phi(\theta, u(0), \dots, u(N), y(0), \dots, y(N)) = 0 \quad (5.3.1)$$

et

$$\det \frac{\partial \Phi}{\partial \theta} \neq 0 \quad (5.3.2)$$

sur  $[0, N]$  pour tout  $(\theta, u(0), \dots, u(N), y(0), \dots, y(N))$  dans un ouvert dense de  $\mathcal{P} \times \mathcal{U}^{N+1} \times \mathcal{Y}^{N+1}$ , avec  $(\theta, x_0, u)$  appartenant à un ouvert dense de  $\mathcal{P} \times \mathcal{M} \times \{\mathcal{U}\}_0^N$ .

**Définition 5.3.2 (identifiabilité e/s avec c.i. [12])** *Le système  $\Sigma_\theta^d$  est dit e/s-identifiable avec des conditions initiales (c.i.) connues, s'il existe un entier  $N \geq 0$  et une fonction méromorphe  $\Phi : \mathbb{R}^q \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^{(N+1)m} \times \mathbb{R}^{(N+1)p} \rightarrow \mathbb{R}^q$  tels que*

$$\Phi(\theta, x(0), u(0), \dots, u(N), y(0), \dots, y(N)) = 0 \quad (5.3.3)$$

et

$$\det \frac{\partial \Phi}{\partial \theta} \neq 0 \quad (5.3.4)$$

sur  $[0, N]$  pour tout  $(\theta, x(0), u(0), \dots, u(N), y(0), \dots, y(N))$  dans un ouvert dense de  $\mathcal{P} \times \mathcal{M} \times \mathcal{U}^{N+1} \times \mathcal{Y}^{N+1}$ , avec  $(\theta, x_0, u)$  appartenant à un ouvert dense de  $\mathcal{P} \times \mathcal{M} \times \{\mathcal{U}\}_0^N$ .

**Exemple 5.3.1** *Le système*

$$\begin{aligned} x_1(n+1) &= \theta x_2(n), \quad x_0 \in \mathbb{R}^*, \theta \in \mathbb{R}^*, \\ x_2(n+1) &= 0, \\ y(n) &= x_1(n), \end{aligned} \quad (5.3.5)$$

*n'est e/s-identifiable que si ses conditions initiales sont connues. En effet,  $\theta - \frac{y(n+1)}{x_2(n)} = 0$ . Par conséquent,  $\Phi := \theta - \frac{y(1)}{x_2(0)} = 0$  est telle que  $\det(\frac{\partial \Phi}{\partial \theta}) = 1 \neq 0$ . Il est impossible de calculer  $\theta$  sans les c.i. car  $y(n+k) = 0$  pour tout  $k \geq 2$ .*

**Exemple 5.3.2** *Le système*

$$\begin{aligned} x_1(n+1) &= \theta x_2(n), \quad x_0 \in \mathbb{R}, \theta \in \mathbb{R}^*, \\ x_2(n+1) &= u(n), \\ y(n) &= x_1(n). \end{aligned} \quad (5.3.6)$$

*est e/s-identifiable (avec ou sans c.i. connues). On a  $\Phi := y(n+2) - \theta u(n) = 0$  avec  $\det(\frac{\partial \Phi}{\partial \theta}) = 1 \neq 0$ .*

### 5.3.2 Caractérisation algébrique de l'identifiabilité e/s

Soit  $\mathcal{K}$  le corps de fonctions méromorphes de  $\{x(0), \theta, u(0), u(1), \dots, u(k)\}$ . Soit

$$E = \text{vect}_{\mathcal{K}}\{d\mathcal{K}\}.$$

$E$  est un espace vectoriel dont les vecteurs sont des combinaisons linéaires d'un nombre fini de 1-formes  $d\theta, dx(0), du(0), \dots, du(k)$ . Les vecteurs de  $E$  sont donc des 1-formes et

$$\forall \omega \in E, \quad \omega = \kappa d\theta + \xi dx + \sum \eta_i du(i),$$

avec  $\kappa, \xi, \eta_i \in \mathcal{K}$ .

On définit

$$\begin{aligned} \mathcal{Y}_s &= \bigcup_{k=0}^s \text{vect}\{dy(0), dy(1), \dots, dy(k)\}, \\ \mathcal{U}_s &= \bigcup_{k=0}^s \text{vect}\{du(0), du(1), \dots, du(k)\}, \\ \mathcal{X}_0 &= \text{vect}\{dx(0)\} \\ \Theta &= \text{vect}\{d\theta\}. \end{aligned}$$

Il vient donc le théorème suivant

**Théorème 5.3.1 ([12])** *Le système continu  $\Sigma_\theta^d$  est e/s-identifiable si et seulement si il existe un entier  $s \geq 0$  tel que*

$$\Theta \subset (\mathcal{Y}_s + \mathcal{U}_s).$$

◇ *Preuve*

1.  $\Rightarrow$  : Si le système est e/s-identifiable alors la définition (5.3.1) est vraie. Par conséquent  $d\theta \in \mathcal{Y}_s + \mathcal{U}_s$ .

2.  $\Leftarrow$  : Si  $\Theta \subset (\mathcal{Y}_s + \mathcal{U}_s)$ , alors il existe des 1-formes  $\xi_i, \eta_i \in \mathcal{K}$  telles que

$$d\theta = \sum_{i=0}^s (\xi_i dy(i) + \eta_i du(i)).$$

Donc

$$\omega = d\theta - \sum_{i=0}^s (\xi_i dy(i) + \eta_i du(i)) = 0.$$

est une 1-forme exacte.

Il existe donc une fonction  $\Phi$  telle que  $\omega = d\Phi$ . On peut par exemple choisir  $\Phi$  telle que

$$\Phi(\theta, u(0), \dots, u(s), y(0), \dots, y(s)) = 0 \quad \text{avec} \quad \det \frac{\partial \Phi}{\partial \theta} \neq 0. \quad (5.3.7)$$

**Théorème 5.3.2 ([12])**  *$\Sigma_\theta^d$  est e/s-identifiable avec ses c.i. connues si et seulement si il existe un entier  $s \geq 0$  tel que*

$$\Theta \subset (\mathcal{X}_0 + \mathcal{Y}_s + \mathcal{U}_s).$$

◇ *Preuve*

1.  $\Rightarrow$  : Si le système est e/s-identifiable avec ses c.i., alors les équations (5.3.4) et (5.3.3) de la définition (5.3.2) entraînent que  $d\theta \in (\mathcal{X}_0 + \mathcal{Y}_s + \mathcal{U}_s)$ .

2.  $\Leftarrow$  : Si  $d\theta \in (\mathcal{X}_0 + \mathcal{Y}_s + \mathcal{U}_s)$ , alors il existe des matrices  $\kappa, \xi, \eta$  (dont les éléments appartiennent à  $\mathcal{K}$ ) qui sont telles que

$$d\theta = \kappa dx(0) + \sum_{i=0}^s (\xi_i dy(i) + \eta_i du(i)).$$

Donc

$$\omega = d\theta - \kappa dx(0) + \sum_{i=0}^s (\xi_i dy(i) + \eta_i du(i)) = 0$$

Par conséquent, il existe donc  $\Phi$  telle que  $\omega = d\Phi$ . On peut choisir  $\Phi$  telle que

$$\Phi(\theta, x_0, y(0), \dots, y(s), u(0), \dots, u(s)) = 0 \quad \text{avec} \quad \frac{\partial \Phi}{\partial \theta} \neq 0. \quad (5.3.8)$$

## 5.4 Mise en œuvre et applications

Considérons donc le système non-linéaire

$$\Sigma_{\theta}^d \equiv \begin{cases} x(n+1) = f(x(n), u(n), \theta), & x_0 = x(0), \\ y(n) = h(x(n), u(n), \theta), \\ n = n_0, n_1, \dots, n_N, \\ N \in \mathbb{N}_+^*, \end{cases} \quad (5.4.1)$$

$x \in \mathbb{R}^r, u \in \mathbb{R}^m, y \in \mathbb{R}^p, \theta \in \mathbb{R}^q$ .

Soit

$$X = \text{vect}\{dx(n)\}, \quad (5.4.2)$$

$$Y_k = \text{vect}\{dy(n+j), 0 < j < k\}, \quad (5.4.3)$$

$$U = \text{vect}\{du(n+j), 0 < j\}, \quad (5.4.4)$$

$$\Theta = \text{vect}\{d\theta\}, \quad (5.4.5)$$

et

$$\mathcal{O}_k := X \cap (Y_k + U + \Theta)$$

pour  $k = 1, \dots, n$ . On a donc les indices d'observabilité

$$k_i = \text{card}\{k \mid d_k > k_i\},$$

avec  $d_1 = \dim \mathcal{O}_1, d_k = \dim \mathcal{O}_k - \dim \mathcal{O}_{k-1}$  pour  $k = 2, \dots, n$ .

D'où, pour tout  $i = 1, \dots, p$ ,

$$\begin{aligned} dy_i(n) &= \xi_{i1} \cdot dx(n) + \gamma_{i1} \cdot d\theta(\text{mod } U), \\ dy_i(n+1) &= \xi_{i2} \cdot dx(n) + \gamma_{i2} \cdot d\theta(\text{mod } U), \\ &\vdots \\ dy_i(n+k_i-1) &= \xi_{i,k_i-1} \cdot dx(n) + \gamma_{i,k_i} \cdot d\theta(\text{mod } U), \\ dy_i(n+j, j \geq k_i) &= \sum_{r=1}^p \sum_{s=1}^{k_r} \eta_{rs} dy_r(n+s-1) + \gamma_{i,j+1} \cdot d\theta(\text{mod } U). \end{aligned} \quad (5.4.6)$$

On en déduit donc que le système  $\Sigma_\theta^d$  est :

- (1) *entrée/sortie identifiable avec les c.i.* s'il existe des entiers  $k_i^*$  ( $i = 1, \dots, p$ ), tels que le système composé des équations  $dy_i(n), dy_i(n+1), \dots, dy_i(n+k_i^*-1)$  soit localement inversible par rapport à  $\theta$ . Ce qui est équivalent à dire que

$$\text{rang} \begin{bmatrix} \gamma_{11} \\ \vdots \\ \gamma_{1,k_1^*} \\ \vdots \\ \gamma_{p1} \\ \vdots \\ \gamma_{p,k_p^*} \end{bmatrix} = \dim(\theta). \quad (5.4.7)$$

- (2) *entrée/sortie identifiable (sans les c.i.)* s'il existe des entiers  $l_i^*$  ( $i = 1, \dots, p$ ), tels que le système composé des équations  $dy_i(n+k_i), dy_i(n+k_i+1), \dots, dy_i(n+l_i^*)$  soit localement inversible par rapport à  $\theta$ . Ce qui est équivalent à dire que

$$\text{rang} \begin{bmatrix} \gamma_{1,k_1} \\ \vdots \\ \gamma_{1,l_1^*} \\ \vdots \\ \gamma_{p,k_p} \\ \vdots \\ \gamma_{p,l_p^*} \end{bmatrix} = \dim(\theta). \quad (5.4.8)$$

**Exemple 5.4.1** *Considérons le système*

$$\begin{aligned} x_1(n+1) &= \theta_1 x_1(n), & x_0 &= (1, 0), \\ x_2(n+1) &= 0, \\ y(n) &= x_1(n). \end{aligned} \quad (5.4.9)$$

On a donc  $X = \text{vect}\{dx_1(n), dx_2(n)\}$ ,  $Y_0 = \text{vect}\{dx_1(n)\}$  et  $Y_k = \text{vect}\{dx_1(n)\}$  pour tout  $k > 0$ . D'où un indice d'observabilité  $k = 1$ . Le système est donc entrée/sortie identifiable (avec ou sans les c.i.) car

$$\text{rang} \frac{\partial(y(n), y(n+1))}{\partial \theta} = 1$$

si  $x_1 \neq 0$ .

## 5.5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté l'identifiabilité des systèmes en temps discret. Même si ces notions sont analogues au cas des systèmes continus, il est tout à fait légitime de se demander s'il existe des relations entre l'identifiabilité d'un système continu et celle de son discrétisé. A notre connaissance, il n'existe aucune contribution sur cette problématique. Nous aborderons ce problème dans

---

le chapitre suivant. Nous mettrons en évidence certaines propriétés intéressantes entre l'identifiabilité des systèmes continus celle des systèmes en temps discret.





## Chapitre 6

# Relations entre identifiabilité en continu et identifiabilité en discret

### 6.1 Introduction

Les modèles en temps discret qu'on utilisera découlent (comme dans la plupart des cas) des modèles en temps continu, par discrétisation. Il est donc indispensable de savoir si, après discrétisation, le système discrétisé conserve les propriétés d'identifiabilité du système continu d'origine.

Pour commencer, il est important de souligner que la solution au problème dépend de la méthode de discrétisation utilisée pour calculer le modèle discret. Dans notre cas, le calcul du modèle discret se fait par approximation polynomiale (par rapport au temps) du modèle continu. Cette méthode, qui est la plus répandue, est la plus simple.

Dans un premier temps, nous allons faire un rappel sur la discrétisation par approximation polynomiale. Ensuite, nous allons expliciter les relations entre l'identifiabilité des modèles continus et leurs discrétisés.

#### 6.1.1 Discrétisation

Par mesure de simplicité, nous considérerons les systèmes en temps continu de la forme

$$\Sigma_{\theta}^c \triangleq \begin{cases} \dot{x} = f(x, u, \theta), & x_0 = x(0), \\ y = h(x), \\ t \in \mathbb{R}^+, \end{cases} \quad (6.1.1)$$

$x \in \mathbb{R}^n$ ,  $u \in \mathbb{R}^m$ ,  $y \in \mathbb{R}^p$ ,  $\theta \in \mathbb{R}^q$  sont respectivement les états, les entrées, les sorties et les paramètres du système.  $\theta$  est le vecteur des paramètres à estimer.

On supposera que  $h$  est de rang plein sur les lignes, *i.e.*,

$$\text{rang} \frac{\partial h}{\partial x} = p. \quad (6.1.2)$$

**N.B.** : Nous désignerons par  $x(t)$ ,  $t \in \mathbb{R}$ , l'état du système continu et par  $x(n)$ ,  $n \in \mathbb{N}$ , l'état du système discret.

Les fonctions  $f$  et  $h$  sont supposées méromorphes. Par conséquent,  $f$  admet un développement en série de Taylor sur son domaine de définition.

Soit  $\alpha \in \mathbb{R}$ , défini tel que  $x(\alpha)$  existe. On a donc

$$\forall t \in \mathbb{R}, \quad x(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(t-\alpha)^k}{k!} \times x^{(k)}(\alpha), \quad (6.1.3)$$

avec  $x^{(k)}(\alpha) = \frac{d^k x(t)}{dt^k} \big|_{t=\alpha}$ .

En particulier, et sans perte de généralité, si on pose  $t = n + \tau$  et  $\alpha = n$ , on a

$$\forall n \in \mathbb{R}, \quad x(n + \tau) = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{\tau^i}{i!} \times x^{(i)}(n), \quad (6.1.4)$$

où  $\tau > 0$  est le pas d'échantillonnage. Puisque  $u(t)$  est une commande numérique continue par morceaux et définie telle que

$$\forall t \in [n, n + \tau[ \quad u(t) = \text{cste}, \quad (6.1.5)$$

on a donc  $u^{(k>0)}(t) = 0$  quelque soit  $t \in [n, n + \tau[$ . Finalement, on en déduit que

$$\forall n \in \mathbb{R}, \tau \in \mathbb{R}, \quad x(n + \tau) = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{\tau^i}{i!} L_{f(\cdot, u, \theta)}^i(x) \big|_{t=n}, \quad (6.1.6)$$

où  $L_{f(\cdot, u, \theta)}$  est l'opérateur différentiel de Lie associé à la fonction  $f(\cdot, u, \theta)$ .

$$L_{f(\cdot, u, \theta)} = \frac{\partial}{\partial x} f(\cdot, u, \theta).$$

$f(\cdot, u, \theta)$  est la fonction  $f(x, u, \theta)$  évaluée en  $x$  pour  $u$  constant.

Dans le cas de  $i$ -compositions de  $L_{f(\cdot, u, \theta)}$ , on a  $L_{f(\cdot, u, \theta)}^i = L_{f(\cdot, u, \theta)}(L_{f(\cdot, u, \theta)}^{i-1})$ , avec  $L_f^0 = Id$ .

Par mesure de simplicité, nous allons nous intéresser au cas particulier où le pas d'échantillonnage  $\tau = 1$ . Dans ce cas, le discrétisé de  $\Sigma_\theta^c$  est le système dynamique  $\Sigma_\theta^d$  suivant :

$$\Sigma_\theta^d \triangleq \begin{cases} x(n+1) = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{1}{i!} L_{f(\cdot, u, \theta)}^i(x) \big|_{x(n)} \\ y(n+1) = h(x(n), u(n)), \\ x_0 = x(0), n \in \mathbb{N}^+. \end{cases} \quad (6.1.7)$$

**Définition 6.1.1 (Opérateur avance)** On désignera par opérateur avance, l'opérateur  $\mathcal{L}_{f(\cdot, u)}$  défini par

$$x(n+1) = \mathcal{L}_{f(\cdot, u)} x(n) = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{1}{i!} L_{f(\cdot, u)}^i x(t) \big|_{x(n)}. \quad (6.1.8)$$

$\mathcal{L}_{f(\cdot, u)}$  correspond à l'expansion en série de Taylor de l'opérateur de Lie  $L_{f(\cdot, u)}$ . On désignera donc par opérateur avance d'ordre  $k$  l'approximation polynomiale d'ordre  $k$  de l'opérateur de Lie.

**Exemple 6.1.1** Soit le système

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = 3x_2 + 4u_1, \\ \dot{x}_2 = u_2, \\ y = x_1. \end{cases} \quad (6.1.9)$$

Son discrétisé à l'ordre 1 est

$$\begin{cases} x_1(n+1) = x_1(n) + 3x_2(n) + 4u_1(n), \\ x_2(n+1) = x_2(n) + u_2(n), \\ y(n) = x_1(n). \end{cases} \quad (6.1.10)$$

**Exemple 6.1.2** Considérons le modèle continu 3D de la dynamique de l'infection VIH

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - \beta TV, \\ \dot{T}^* &= \beta TV - \mu T^*, \\ \dot{V} &= kT^* - cV, \\ y &= (T + T^*, V)^T. \end{cases} \quad (6.1.11)$$

A l'ordre 1, son discrétisé est

$$\begin{cases} T(n+1) &= T(n) + s - \delta T(n) - \beta T(n)V(n), \\ T^*(n+1) &= T^*(n) + \beta T(n)V(n) - \mu T^*(n), \\ V(n+1) &= v(n) + kT^*(n) - cV(n), \\ y(n) &= (T(n) + T^*(n), V(n))^T. \end{cases} \quad (6.1.12)$$

Dans la plupart des cas, il est assez simple de calculer le discrétisé d'ordre 1 d'un système continu. En revanche, pour ce qui est de la discrétisation aux ordres supérieurs, le calcul peut s'avérer fastidieux. D'où l'intérêt d'implémenter, *via* des outils de calcul formel tels que Mathematica<sup>®</sup> ou Maple<sup>®</sup>, des algorithmes de discrétisation.

### 6.1.2 Implémentation sous Mathematica

Notations :

- $\tau$  : la pas d'échantillonnage du modèle discret,
- $\mathbf{m}$  : la dimension de l'état du système à discrétiser,
- $\mathbf{x}=\{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_m\}$  : le vecteur d'état du système,
- $\mathbf{u}$  : la commande du système,

La Figure 6.1 présente le cas de la discrétisation du modèle 3D de l'infection VIH.

```

"Discretisation : Modèle 3D de la dynamique du virus VIH/SIDA"
"→ Système x=f(x,u)";
m:=3
x:={x1,x2,x3}
f:=Function[x,{s-δ*x[[1]]-β*x[[1]]*x[[3]],β*x[[1]]*x[[3]]-μ*x[[2]],k*x[[2]]-c*x[[3]]}
"→ Operateur de Lie ";
Lf:=Function[z,Sum[f[x][[i]]*D[x][[i]]z,{i,1,m}]]
"→ Discretisation";
X:=Sum[tau^j/j!*Nest[Lf,x,j],{j,0,p}]/MatrixForm
"→ Résultats";
p=Input["Entrer l'ordre du système discret :"];
Print["x(t)=",f[x]]//MatrixForm
Print["Modèle discret d'ordre ",p]
Print["x(n+τ)=",X//MatrixForm]

```

Discretisation : Modèle 3D de la dynamique du virus VIH/SIDA

$$x(t) = \begin{pmatrix} s - x_1 x_3 \beta - x_1 \delta \\ x_1 x_3 \beta - x_2 \mu \\ k x_2 - c x_3 \end{pmatrix}$$

Modèle discret d'ordre 2

$$x(n+\tau) = \begin{pmatrix} x_1 + (s - x_1 x_3 \beta - x_1 \delta) \tau + \frac{1}{2} (-x_1 (k x_2 - c x_3) \beta + (-x_3 \beta - \delta) (s - x_1 x_3 \beta - x_1 \delta)) \tau^2 \\ x_2 + (x_1 x_3 \beta - x_2 \mu) \tau + \frac{1}{2} (x_1 (k x_2 - c x_3) \beta + x_3 \beta (s - x_1 x_3 \beta - x_1 \delta) - \mu (x_1 x_3 \beta - x_2 \mu)) \tau^2 \\ x_3 + (k x_2 - c x_3) \tau + \frac{1}{2} (-c (k x_2 - c x_3) + k (x_1 x_3 \beta - x_2 \mu)) \tau^2 \end{pmatrix}$$

FIGURE 6.1 – Implémentation sous Mathematica de l'algorithme de discrétisation (par approximation polynomiale) pour le modèle 3D de l'infection VIH.

## 6.2 Identifiabilité en continu *vs* identifiabilité en discret

Dans un premier temps, nous présenterons le cas particulier des systèmes discrets à l'ordre 1. Le cas des systèmes discrets d'ordre supérieur sera abordé plus tard.

### 6.2.1 Cas des systèmes discrétisés à l'ordre $r = 1$

$\mathcal{L}_{f(\cdot,u)}$  représentera l'opérateur avance d'ordre 1. Dans ce cas, on a

$$\mathcal{L}_{f(\cdot,u)}x(n) := x(n) + L_{f(\cdot,u)}x(t) \big|_{x(n)}. \quad (6.2.1)$$

Nous aborderons ce problème d'un point de vue de l'identifiabilité entrée/état puis entrée/sortie. D'un point de vue entrée/état, le système continu est identifiable s'il existe des entiers  $k_i \geq 0$  tels que  $\text{rang} \frac{\partial(\dot{x}_1, \dots, x_1^{(k_1)}, \dots, \dot{x}_n, \dots, x_n^{(k_n)})}{\partial \theta} = \dim(\theta)$  avec  $\sum k_i = \dim(\theta)$ . Le cas des systèmes discrets est analogue. Le système discret (6.1.7) est entrée/état identifiable s'il existe des entiers  $k_i \geq 0$  tels que  $\text{rang} \frac{\partial(x_1(1), \dots, x_1(k_1), \dots, x_n(1), \dots, x_n(k_n))}{\partial \theta} = \dim(\theta)$  avec  $\sum k_i = \dim(\theta)$ . On a donc de théorème suivant.

**Théorème 6.2.1**

Le système continu  $\Sigma_\theta^c$  défini par

$$\Sigma_\theta^c \equiv \begin{cases} \dot{x} = f(x, u, \theta), & x_0 = x(0), \\ y = h(x), \end{cases} \quad (6.2.2)$$

avec  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $\theta \in \mathbb{R}^q$ ,  $u \in \mathbb{R}^m$ ,  $y \in \mathbb{R}^p$ , est entrée/état identifiable si et seulement si son discrétisé  $\Sigma_\theta^d$  à l'ordre 1 est entrée/état identifiable.

◇ *Preuve*

Soit  $x_d$  l'état discret et  $x_c$  l'état continu. Sans perte de généralité, on suppose que  $x_c(t_0) = x_d(t_0)$  à l'instant initial  $t_0 \in \mathbb{R}$ . En se référant à l'équation (6.2.1), on a donc

$$x_d(t_0 + 1) = x_c(t_0) + \dot{x}_c(t_0), \quad (6.2.3)$$

$$x_d(t_0 + 2) = x_c(t_0 + 1) + \dot{x}_c(t_0 + 1) = x_c(t_0) + 2\dot{x}_c(t_0) + \ddot{x}_c(t_0), \quad (6.2.4)$$

⋮

$$x_d(t_0 + k) = x_c(t_0) + k\dot{x}_c(t_0) + \cdots + kx_c^{(k-1)}(t_0) + x_c^{(k)}(t_0). \quad (6.2.5)$$

Montrons que

$$\text{rang} \frac{\partial(x_c(t_0), \dots, x_c^{(k)}(t_0))}{\partial \theta} = \text{rang} \frac{\partial(x_d(t_0), \dots, x_d(t_0 + k))}{\partial \theta}. \quad (6.2.6)$$

○ Pour  $k = 0$ , il est évident que

$$\frac{\partial x_c(t_0)}{\partial \theta} = \frac{\partial x_d(t_0)}{\partial \theta} = 0.$$

Pour  $k = 1$ ,

$$\text{rang} \frac{\partial(x_d(t_0), x_d(t_0 + 1))}{\partial \theta} = \text{rang} \frac{\partial(x_c(t_0), x_c(t_0) + \dot{x}_c(t_0))}{\partial \theta} \quad (6.2.7)$$

$$= \text{rang} \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{\partial x_c(t_0)}{\partial \theta} + \frac{\partial \dot{x}_c(t_0)}{\partial \theta} \end{bmatrix} \quad (6.2.8)$$

$$= \text{rang} \left[ \frac{\partial \dot{x}_c(t_0)}{\partial \theta} \right]. \quad (6.2.9)$$

○ Pour  $k = 2$ ,

$$\text{rang} \frac{\partial(x_d(t_0 + 1), x_d(t_0 + 2))}{\partial \theta} = \text{rang} \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{\partial \dot{x}_c(t_0)}{\partial \theta} \\ 2 \frac{\partial \dot{x}_c(t_0)}{\partial \theta} + \frac{\partial \ddot{x}_c(t_0)}{\partial \theta} \end{bmatrix} \quad (6.2.10)$$

$$= \text{rang} \begin{bmatrix} \frac{\partial \dot{x}_c(t_0)}{\partial \theta} \\ \frac{\partial \ddot{x}_c(t_0)}{\partial \theta} \end{bmatrix} \quad (6.2.11)$$

$$= \text{rang} \frac{\partial(\dot{x}_c(t_0), \ddot{x}_c(t_0))}{\partial \theta}. \quad (6.2.12)$$

De manière générale (pour  $k > 2$ ), on montre donc que la relation donnée par l'équation (6.2.6) est vraie car les lignes du vecteur  $[x_d(t_0), \dots, x_d(t_0 + k)]^T$  sont des combinaisons linéaires des lignes du vecteur  $[x_c(t_0), \dots, x_c^{(k)}(t_0)]^T$ . Ceci montre que le système continu est e/e identifiable si et seulement si son discrétisé à l'ordre 1 est aussi e/e identifiable.

**Théorème 6.2.2**

Soit  $\Sigma_\theta^c$ , le système continu défini par

$$\Sigma_\theta^c \equiv \begin{cases} \dot{x} = f(x, u, \theta), & x(0) = x_0, \\ y = h(x), \end{cases} \quad (6.2.13)$$

avec  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $\theta \in \mathbb{R}^q$ ,  $u \in \mathbb{R}^m$ ,  $y \in \mathbb{R}^p$ .

L'identifiabilité entrée/sortie de  $\Sigma_\theta^c$  est équivalente à l'identifiabilité entrée/sortie de son discrétisé à l'ordre 1.

◇ *Preuve*

Sans perte de généralité, supposons que  $h = Cx$ . Sinon, on fait le changement de variables

$$\begin{aligned} z_1 &= h_1(x), \\ &\vdots \\ z_p &= h_p(x), \end{aligned}$$

et on travaille avec le système

$$\begin{cases} \dot{z} = \tilde{f}(z, \theta, u), \\ y = z. \end{cases} \quad (6.2.14)$$

Notons que ce changement de coordonnées n'est possible que si l'hypothèse  $\text{rang}(\frac{\partial h}{\partial x}) = p$ , donnée par l'équation (6.1.2), est vraie.

Montrons donc que si  $h = Cx$ ,

$$\text{rang} \frac{\partial(y_c(t_0), \dots, y_c^{(n)}(t_0))}{\partial \theta} = \text{rang} \frac{\partial(y_d(t_0), \dots, y_d(t_0 + n))}{\partial \theta} \quad (6.2.15)$$

sous cette condition.

○ Pour  $k = 0$ ,

$$\text{rang} \frac{\partial y_c(t_0)}{\partial \theta} = \text{rang} \frac{\partial y_d(t_0)}{\partial \theta} = 0. \quad (6.2.16)$$

○ Pour  $k = 1$ , on a  $y_d(t_0 + 1) = h(x_d(t_0 + 1)) = h(x_c(t_0) + \dot{x}_c(t_0))$ . Donc

$$\text{rang} \frac{\partial(y_d(t_0), y_d(t_0 + 1))}{\partial \theta} = \text{rang} \left[ \begin{array}{c} 0 \\ \frac{\partial h}{\partial x_c} \frac{\partial x_c}{\partial \theta} + \frac{\partial h}{\partial x_c} \frac{\partial \dot{x}_c}{\partial \theta} \end{array} \right] \Big|_{t=t_0} \quad (6.2.17)$$

$$= \text{rang} \left[ C \frac{\partial \dot{x}_c}{\partial \theta} \right] \Big|_{t=t_0}. \quad (6.2.18)$$

car  $h$  est affine en  $x$ .

Puisque  $\dot{y}_c = \frac{\partial h}{\partial x_c} \dot{x}_c = C \dot{x}_c$ ,

$$\text{rang} \frac{\partial(y_c(t_0), \dot{y}_c(t_0))}{\partial \theta} = \text{rang} \left[ C \frac{\partial \dot{x}_c}{\partial \theta} \right] \Big|_{t=t_0} \quad (6.2.19)$$

◦ Pour  $k = 2$ ,

$$\text{rang} \frac{\partial(y_d(t_0), \dots, y_d(t_0 + 2))}{\partial \theta} = \text{rang} \left[ \begin{array}{c} \frac{\partial h}{\partial x_c} \frac{\partial \dot{x}_c}{\partial \theta} \\ \frac{\partial h}{\partial x_c} \frac{\partial \ddot{x}_c}{\partial \theta} \end{array} \right] \Big|_{t=t_0} \quad (6.2.20)$$

$$= \text{rang} \left[ C \left[ \begin{array}{c} \frac{\partial \dot{x}_c}{\partial \theta} \\ \frac{\partial \ddot{x}_c}{\partial \theta} \end{array} \right] \right] \Big|_{t=t_0}. \quad (6.2.21)$$

Puisque  $\ddot{y}_c = \frac{\partial^2 h}{\partial x_c^2} \dot{x}_c^2 + \frac{\partial h}{\partial x_c} \ddot{x}_c$ ,

$$\text{rang} \frac{\partial(y_c(t_0), \dots, \ddot{y}_c(t_0))}{\partial \theta} = \text{rang} \left[ \begin{array}{c} \frac{\partial h}{\partial x_c} \frac{\partial \dot{x}_c}{\partial \theta} \\ 2 \frac{\partial^2 h}{\partial x_c^2} \dot{x}_c \frac{\partial \dot{x}_c}{\partial \theta} + \frac{\partial h}{\partial x_c} \frac{\partial \ddot{x}_c}{\partial \theta} \end{array} \right] \Big|_{t=t_0} \quad (6.2.22)$$

$$= \text{rang} \frac{\partial(y_d(t_0), \dots, y_d(t_0 + 2))}{\partial \theta} \quad (6.2.23)$$

car

$$\frac{\partial^2 h(x)}{\partial x^2} = 0. \quad (6.2.24)$$

◦ Pour  $k = 3$ ,

Puisque  $y_c^{(3)} = \frac{\partial^3 h}{\partial x_c^3} \dot{x}_c^3 + 3 \frac{\partial^2 h}{\partial x_c^2} \dot{x}_c \ddot{x}_c + \frac{\partial h}{\partial x_c} x_c^{(3)}$ ,

$$\frac{\partial y_c^{(3)}}{\partial \theta} = 3 \frac{\partial^3 h}{\partial x_c^3} \dot{x}_c^2 \frac{\partial \dot{x}_c}{\partial \theta} + 3 \frac{\partial^2 h}{\partial x_c^2} \left( \frac{\partial \dot{x}_c}{\partial \theta} \ddot{x}_c + \dot{x}_c \frac{\partial \ddot{x}_c}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial h}{\partial x_c} \frac{\partial x_c^{(3)}}{\partial \theta}$$

◦ Pour  $k = n$ ,  $\frac{\partial y_c^{(n)}}{\partial \theta}$  s'écrira tout simplement sous la forme

$$\frac{\partial y_c^{(n)}}{\partial \theta} = \sum_{i=2}^n \left( \alpha_i \frac{\partial^i h}{\partial x_c^i} \xi_i \right) + \frac{\partial h}{\partial x_c} \frac{\partial x_c^{(n)}}{\partial \theta}, \quad (6.2.25)$$

avec  $\alpha_i \in \mathbb{R}$  et  $\xi_i$  des fonctions méromorphes.

On montre donc que

$$\text{rang} \frac{\partial(y_c(t_0), \dots, y_c^{(n)}(t_0))}{\partial \theta} = \text{rang} \frac{\partial(y_d(t_0), \dots, y_d(t_0 + n))}{\partial \theta} \quad (6.2.26)$$

$$= \text{rang} \left[ \begin{array}{c} \frac{\partial h}{\partial x_c} \frac{\partial \dot{x}_c}{\partial \theta} \\ \frac{\partial h}{\partial x_c} \frac{\partial \ddot{x}_c}{\partial \theta} \\ \vdots \\ \frac{\partial h}{\partial x_c} \frac{\partial x_c^{(k)}}{\partial \theta} \end{array} \right] \Big|_{t=t_0} \quad (6.2.27)$$

$$= \text{rang} \left[ C \left[ \begin{array}{c} \frac{\partial \dot{x}_c}{\partial \theta} \\ \frac{\partial \ddot{x}_c}{\partial \theta} \\ \vdots \\ \frac{\partial x_c^{(k)}}{\partial \theta} \end{array} \right] \right] \Big|_{t=t_0} \quad (6.2.28)$$

car pour tout entier  $i \geq 2$ ,  $\frac{\partial^i h(x)}{\partial x^i} = 0$ .



**Exemple 6.2.1** *Le système dynamique continu*

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= \theta x_1, \quad x_0 \in \mathbb{R}, \\ \dot{x}_2 &= 0, \\ y &= x_1 + 1,\end{aligned}\tag{6.2.29}$$

est *e/s-identifiable* si  $x_1 \neq 0$ . En effet, on a  $\dot{y} = \theta(y - 1)$ . Alors, si  $x_1 \neq 0$ ,

$$d\theta = \frac{1}{y-1}dy - \frac{\dot{y}}{(y-1)^2}dy \Rightarrow d\theta \in \text{vect}\{dy, d\dot{y}\}.$$

Son discrétisé d'ordre 1 est

$$\begin{aligned}x_1(n+1) &= x_1(n) + \theta x_1(n), \quad x_0 \in \mathbb{R}, \\ x_2(n+1) &= x_2(n), \\ y(n) &= x_1(n) + 1.\end{aligned}\tag{6.2.30}$$

Ce système discret a les mêmes propriétés en terme d'identifiabilité que son équivalent continu. Il est aussi *e/s-identifiable* si  $x_1(n) \neq 0$ .

On a  $y(n+1) = \theta(y(n) - 1) + y(n)$ . Alors si  $x_1 \neq 0$ , on a

$$d\theta = \frac{1}{y(n)-1}dy(n+1) - \frac{y(n+1)-1}{(y(n)-1)^2}dy(n) \Rightarrow d\theta \in \text{vect}\{dy(n), dy(n+1)\}.$$

**Exemple 6.2.2** *Soit le système*

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \theta x, \\ y &= \ln(x).\end{aligned}\tag{6.2.31}$$

Il est *e/s identifiable* car  $\dot{y} = \frac{\dot{x}}{x} = \theta$ . Donc  $\text{rang}\left(\frac{\partial \dot{y}}{\partial \theta}\right) = 1$  pour tout  $\theta \in \mathbb{R}$ .

Son discrétisé d'ordre 1 est

$$\begin{aligned}x(n+1) &= (\theta + 1)x(n), \quad x_0 > 0, \\ y(n) &= \ln(x(n)).\end{aligned}\tag{6.2.32}$$

Il est aussi *e/s identifiable* car

$$\begin{aligned}y(n+1) &= \ln((\theta + 1)x(n)), \quad x_0 > 0, \\ &= \ln((\theta + 1)\exp(y(n))), \\ &= \ln(\theta + 1) + y(n).\end{aligned}\tag{6.2.33}$$

$\text{rang}\left(\frac{\partial y(n+1)}{\partial \theta}\right) = \text{rang}\left(\frac{1}{\theta+1}\right) = 1$  si  $\theta \neq -1$ . La condition de rang pour le discrétisé est aussi ici vérifiée mais sous des conditions qui sont différentes. En effet, quelque soit  $x_0 \in \mathbb{R}$ , Le système discret n'est pas  $x_0$ -identifiable en  $\theta = -1$  alors que le système continu l'est. En fait, on remarque que la sortie du système discret (6.2.32) n'est tout simplement pas définie pour  $\theta \leq -1$ .

Avec le changement de coordonnées  $z = \ln(x)$ , on montre que le système continu (6.2.31) est équivalent au système

$$\begin{aligned}\dot{z} &= \theta, \\ y &= z.\end{aligned}\tag{6.2.34}$$

On montre de manière triviale que toutes les propriétés d'identifiabilité du système (6.2.34) sont maintenant conservées après discrétisation.

Ce théorème montre système continu reste e/s identifiable après discrétisation à l'ordre 1 si  $h$  est affine en  $x$ . De plus, il y a conservation de toutes les propriétés de l'identifiabilité, c'est à dire

- la globalité,
- la localité faible ou forte,
- le nombre de mesures nécessaires pour calculer les paramètres,
- etc...

Par exemple, dans le cas de l'exemple 6.2.1 cité ci-dessus, on se rend compte que 2 mesures de  $y$  sont nécessaires pour calculer  $\theta$ , ce qui est aussi le cas pour le système discret. Les deux systèmes sont globalement<sup>a</sup> identifiables.

Pour les systèmes tels que  $h$  est non affine en  $x$ , il existe toujours un changement de variables  $z = h(x)$  (si  $h$  est de rang plein sur les lignes) qui permet d'avoir  $y = z$ , où  $z$  est l'état du nouveau système. Dans ce cas, toutes les propriétés de l'identifiabilité e/s du système continu (*via* le nouveau système de coordonnées) sont conservées après discrétisation.

### 6.2.2 Cas des systèmes discrétisés à l'ordre $r > 1$

Dans le cas des systèmes discrets d'ordre  $r > 1$

$$\mathcal{L}_{f(\cdot, u)} x(n) = \sum_{i=0}^r \frac{1}{i!} L_{f(\cdot, u)}^i x(t) \big|_{x(n)}. \quad (6.2.35)$$

#### Théorème 6.2.3

Le système continu  $\Sigma_\theta^c$  défini par

$$\Sigma_\theta^c \equiv \begin{cases} \dot{x} = f(x, u, \theta), & x_0 = x(0, \theta), \\ y = h(x, u). \end{cases} \quad (6.2.36)$$

$x \in \mathbb{R}^n$ ,  $\theta \in \mathbb{R}^q$ ,  $u \in \mathbb{R}^m$ ,  $y \in \mathbb{R}^p$ , est entrée/état identifiable si et seulement si son discrétisé  $\Sigma_\theta^d$  à l'ordre 1 est entrée/état identifiable.

◇ *Preuve*

1.  $\Rightarrow$

Soit  $x_d(t_0) = x_c(t_0)$  à l'instant initial  $t_0 \in \mathbb{R}$ .  $x_c$  est l'état du système continu et  $x_d$  l'état de son discrétisé.

---

a. Il existe une et une seule valeur de  $\theta$  telle que  $\dot{y} = \theta(y - 1)$ . De même pour  $y(n+1) = \theta(y(n) - 1) + y(n)$  dans le cas discret.

On a donc

$$\begin{aligned} x_d(t_0 + 1) &= \mathcal{L}_{f(\cdot, u)} x_c(t_0) \\ &= \sum_{i=0}^r \frac{1}{i!} x_c^{(i)}(t_0), \end{aligned} \quad (6.2.37)$$

$$\begin{aligned} x_d(t_0 + 2) &= \mathcal{L}_{f(\cdot, u)} \cdot \mathcal{L}_{f(\cdot, u)} x_c(t_0) \\ &= \sum_{i=0}^r \frac{1}{i!} \left[ \sum_{j=0}^r \frac{1}{j!} x_c^{(j)}(t_0) \right]^{(i)} \\ &= \sum_{i=0}^r \sum_{j=0}^r \frac{1}{i!} \frac{1}{j!} x_c^{(i+j)}(t_0), \end{aligned} \quad (6.2.38)$$

$$\begin{aligned} &\vdots \\ x_d(t_0 + k) &= \sum_{i_1=0}^r \cdots \sum_{i_k=0}^r \frac{1}{i_1!} \frac{1}{i_2!} \cdots \frac{1}{i_k!} x_c^{(i_1+i_2+\cdots+i_k)}(t_0). \end{aligned} \quad (6.2.39)$$

Finalement, quelque soit  $i > 0$ ,

$$x(t_0 + i) = \sum_{j=0}^{i \cdot r} \alpha_{ij} x_c^{(j)}(t_0), \quad (6.2.40)$$

avec  $\alpha_{ij} \in \mathbb{R}$ .

Donc, si le système discret est e/e identifiable, il existe  $k > 0$  tel que

$$\text{rang} \frac{\partial(x_d(t_0 + 1), \dots, x_d(t_0 + k))}{\partial \theta} = \dim \theta \quad (6.2.41)$$

$$= \text{rang} \frac{\partial(\sum_{i=0}^r \alpha_{1i} x_c^{(i)}(t_0), \dots, \sum_{i=0}^{k \cdot r} \alpha_{ki} x_c^{(i)}(t_0))}{\partial \theta} \quad (6.2.42)$$

$$\leq \text{rang} \frac{\partial(\dot{x}_c(t_0), \dots, x_c^{(k \cdot r)}(t_0))}{\partial \theta}. \quad (6.2.43)$$

Il existe donc un entier  $0 < s \leq k \cdot r$  tel que

$$\text{rang} \frac{\partial(\dot{x}_c(t_0), \dots, x_c^{(s)}(t_0))}{\partial \theta} = \dim \theta. \quad (6.2.44)$$

2.  $\Leftarrow$

Réciproquement, si le système continu est e/e identifiable, il existe donc  $k > 0$  tel que

$$\text{rang} \frac{\partial(\dot{x}_c(t_0), \dots, x_c^{(k)}(t_0))}{\partial \theta} = \dim \theta. \quad (6.2.45)$$

Donc, pour tout  $r > 0$

$$\text{rang} \frac{\partial(\dot{x}_c(t_0), \dots, x_c^{(k \cdot r)}(t_0))}{\partial \theta} = \dim \theta, \quad (6.2.46)$$

avec toutes les lignes du système

$$\begin{aligned} \dot{x}_c &= \Psi_1(x_c, \theta, u_c), \\ &\vdots \\ x_c^{(k \cdot r)} &= \Psi_{kr}(x_c, \theta, u_c, \dot{u}_c, \dots, u_c^{(k \cdot r)}), \end{aligned} \quad (6.2.47)$$

indépendantes les unes des autres. Pour tout  $\alpha_{kj} \in \mathbb{R}^*$ , on peut donc trouver des vecteurs  $\sum \alpha_{ki} x_c^{(i)}$  combinaisons linéaires des  $x_c^{(i)}$  tels que

$$\text{rang} \frac{\partial \left( \sum_{i=0}^r \alpha_{1i} x_c^{(i)}(t_0), \dots, \sum_{i=0}^{k \times r} \alpha_{ki} x_c^{(i)}(t_0) \right)}{\partial \theta} = \dim(\theta),$$

$$\text{i.e. } \text{rang} \frac{\partial (x_d(t_0 + 1), \dots, x_d(t_0 + k))}{\partial \theta} = \dim \theta.$$

#### Théorème 6.2.4

Soit  $\Sigma_\theta^c$ , le système continu défini par

$$\Sigma_\theta^c \equiv \begin{cases} \dot{x} = f(x, u, \theta), & x_0 = x(0), \\ y = h(x), \end{cases} \quad (6.2.48)$$

avec  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $\theta \in \mathbb{R}^q$ ,  $u \in \mathbb{R}^m$ ,  $y \in \mathbb{R}^p$ .

L'identifiabilité entrée/sortie de  $\Sigma_\theta^c$  est équivalente à l'identifiabilité entrée/sortie de son discrétisé à l'ordre  $r > 1$ .

◇ *Preuve*

La preuve est triviale et ne sera pas détaillée comme dans le cas des systèmes discrets d'ordre 1. Il suffit de considérer que  $y$  est de la forme  $h(x) = Cx$ . Par conséquent, la preuve se déduit du cas entrée/état car  $y^{(k)}$  est tout simplement égal à  $Cx^{(k)}$  pour tout  $k > 0$ .

**Exemple 6.2.3** *Le système continu*

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \theta x, & x_0 &\in \mathbb{R} \\ y &= x + 1. \end{aligned} \quad (6.2.49)$$

est e/s-identifiable. On a  $\theta = \frac{\dot{y}}{y-1}$ .

Après discrétisation au second ordre, on obtient le système discret

$$\begin{aligned} x(n+1) &= x(n) + \theta x(n) + \frac{1}{2} \theta^2 x(n), & x_0 &\in \mathbb{R}, \\ y(n) &= x(n) + 1. \end{aligned} \quad (6.2.50)$$

Ce système est aussi e/s-identifiable.

Dans le cas cet exemple ci-dessus, bien que l'identifiabilité soient conservée, on peut remarquer que  $\theta$  devient solution d'une équation polynomiale du  $2^{nd}$  degré. On a  $y(n+1) = (y(n) - 1) + \theta(y(n) - 1) + \theta^2(y(n) - 1)$ . Une conséquence directe de ce résultat est un risque de dégénérescence<sup>b</sup> des solutions au problème

---

b. Duplication des paramètres

d'identification. Ceci est clairement mis en oeuvre dans l'exemple ci-dessus. Dans cet exemple, l'ensemble des paramètres  $\theta$  solutions du système discret est

$$\theta_{1,2} = \frac{-1 \pm \sqrt{\Delta}}{2},$$

avec  $\Delta = 1 - 2 \left(1 - \frac{y(n+1)-1}{y(n)-1}\right)$ . On perd donc la propriété d'identifiabilité globale du système continu.

### 6.2.3 Conclusions

Suite à cette étude, on tire l'enseignement suivant

1. la discrétisation d'ordre 1 a l'avantage de conserver toutes les propriétés d'identifiabilité (la localité, la globalité, le nombre de mesures nécessaire à l'estimation, ...) si  $h$  est affine en  $x$ . En revanche, cette discrétisation aura l'inconvénient d'approximer de manière assez médiocre l'état du système continu si le pas d'échantillonnage  $\tau$  est mal choisi. On peut montrer que dans ce cas, l'erreur d'approximation est un  $O(\tau^2)$ .
2. la discrétisation d'ordre  $r > 1$  a l'avantage de fournir une approximation de l'état qui est de meilleure qualité. L'erreur d'approximation est un  $O(\tau^{r+1})$ . De plus, l'identifiabilité est conservée si  $h$  est affine en  $x$ . L'inconvénient de cette discrétisation (surtout dans le cas de l'identification) est qu'on peut avoir une duplication des solutions (paramètres) cherchées. Cette duplication, si elle survient, sera proportionnelle à l'ordre de discrétisation. Il faudra donc veiller à ce que les paramètres qu'on estimera ne soient pas les doublons des paramètres originaux recherchés. Ce phénomène pourrait conduire à une mauvaise interprétation du comportement réel du système étudié.

Pour le cas où  $h$  n'est pas affine en  $x$ , nous avons montré que certaines propriétés de l'identifiabilité e/s du système continu peuvent être perdues après discrétisation. Cependant, si  $h$  est de rang plein sur les lignes, on peut toujours trouver un changement de variables  $z = h(x)$  qui permet d'avoir  $y = z$ , où  $z$  est l'état du nouveau système. On montre donc que toutes les propriétés de l'identifiabilité e/s du système continu (*via* le nouveau système de coordonnées) sont conservées après discrétisation.

Parmi les questions non abordées dans ce travail, la conservation des propriétés d'identifiabilité sous discrétisation exacte demeure un problème ouvert.

Troisième partie

L'aide au diagnostic



## Chapitre 7

# Identification des paramètres de l'infection

### 7.1 Introduction

L'identification est une phase cruciale dans l'analyse d'un système dynamique. C'est sur elle que reposera toutes les études qui mèneront à son exploitation : à savoir la commande de ses dynamiques, la prédiction de son évolution, la détection de certains phénomènes indésirables ou non, etc.

Ce travail de recherche a été principalement axé sur cette problématique. Les premiers auteurs (dans les années 90) qui ont travaillé sur la commande et la modélisation mathématique de l'infection VIH ne se sont jamais vraiment penchés sur ce problème. Leurs travaux ont été axés, pour la plupart, sur l'estimation de la cinétique du virus (l'estimation de la durée de vie du virus, des CD4+ infectés : [9], [17], [10], [7], [6]) et sur la commande de modèles théoriques de l'évolution de l'infection ([8], [23], [39], [22]). En effet, dans la mesure où nous sommes soumis à de fortes contraintes en terme de limitation de données et d'expérimentation<sup>a</sup>, on comprend bien pourquoi l'identification des paramètres de l'infection reste encore un problème majeur dans ce domaine. Ainsi, on peut citer [40] où on voit apparaître, plus récemment, la première tentative d'estimation de tous les paramètres de l'infection à partir seulement des données cliniques usuelles.

Dans ce chapitre, nous allons présenter dans un premier temps le problème d'identification des paramètres du modèle 3D. Nous présenterons ensuite l'approche que nous avons introduite durant cette thèse pour résoudre ce problème. Cette approche est une approche du type Monte-Carlo. Elle consiste, par des essais aléatoires, à explorer l'espace des paramètres pour avoir une estimation robuste des paramètres du modèle et ceci, avec un minimum de données ([15]). Un test sur un modèle 3D académique avec des paramètres connus illustre la pertinence de cette approche ([16]). L'implémentation numérique de cet outil de calcul dans un logiciel de calcul sera ensuite présentée. Finalement, une nouvelle approche (pour ce domaine d'application) basée sur l'analyse par intervalle pour le calcul des paramètres sera abordée de manière théorique. Les motivations de

---

a. La mise en place de protocoles d'études cliniques coûte cher et les techniques de mesures de la charge virale restent encore biaisées



cette approche y seront aussi détaillées.

## 7.2 Présentation du problème d'identification

Comme on l'a souligné, l'estimation des paramètres de l'infection reste encore problématique. Le problème ici consistera à fournir des outils de calcul qui permettent de *calculer tous les paramètres du modèle mathématique étudié, et ce avec le minimum de données possible*. En effet, nous sommes contraints à utiliser un minimum de données pour deux raisons majeures.

- 1) D'abord pour des raisons d'ordre financier car les données cliniques coûtent chères. Le coût d'une mesure de la charge virale s'élève (en France) à 80 euros, 11 euros pour une mesure du taux de CD4+ et 11 euros pour une mesure du taux de CD8+.
- 2) Et enfin pour des raisons d'ordre éthique car on ne peut pas prélever autant de mesure qu'on veut.

On comprend très vite que les méthodes d'estimation usuelles (telles que les estimateurs en temps infini et les méthodes d'optimisation classiques) ne pourront pas être facilement applicables sous leurs formes d'origine. Ces méthodes de calcul conçues pour des applications dans le domaine technologique (robotique, génie électrique, génie mécanique, etc.) où ce problème de manque de données se pose moins, se retrouvent donc mal adaptées à cette problématique.

### 7.2.1 Description des données cliniques

Toutes les données que nous utiliserons sont des quantités de particules (viraux et cellulaires) par unité de volume de sang.

#### 7.2.1-a Le taux de lymphocytes T4 et T8

Le taux de lymphocytes T4 et T8 est mesuré par simple numération des lymphocytes dans le sang. Il est exprimé en nombre de cellules CD4 (resp. CD8) par  $\text{mm}^3$  de sang.

#### 7.2.1-b La charge virale

Le test de mesure de la charge virale calcule la quantité d'ARN viral VIH dans un échantillon de sang. Les résultats sont exprimés en copies d'ARN viral par millilitre de sang (copies/ml ou cp/ml). Le test de la charge virale peut mesurer une quantité aussi faible que 20 copies et jusqu'à plusieurs millions de copies. Les techniques utilisées pour mesurer la charge virale sont standardisées et commercialisées. Elles utilisent des méthodes d'amplification de l'ARN viral (méthodes RT-PCR<sup>b</sup> et NASBA<sup>c</sup>) ou d'amplification du signal viral détecté à l'aide d'une sonde d'ADN (méthode bDNA<sup>d</sup>). A ce jour, ces techniques de mesure diffèrent par leur principe, leur sensibilité et leur domaine de linéarité (*c.f.* Figure 7.1). Et même

b. Reverse Transcriptase and Polymerase Chain Reaction (appelé très souvent PCR).

c. Nucleic Acid Sequence Based Amplification.

d. Branched DNA.

si toutes ces techniques sont fortement corrélées entre elles ([41], [42], [43], [44]), il subsiste toujours un biais dans l'estimation de la virémie quand on passe d'une technique à l'autre (*c.f.* Figure 7.2 par exemple). Pour cette raison, l'étude de l'évolution de la charge virale devra se faire, si possible, avec la même technique de mesure pour avoir des données cohérentes.

### Remarque 7.2.1 (variabilité de la charge virale)

*La variabilité sur la mesure de la charge virale est aujourd'hui évaluée à  $0.5 \log_{10}$  (i.e. 3 fois la valeur mesurée). Une charge virale de 1000 copies/ml et une charge virale de 3000 copies/ml avec la même technique sont considérées donc comme équivalentes en milieu clinique.*

Essai (amplification)	Firme	Zone de Linéarité (copies/ml)	Seuil de détection (copies/ml)
Amplicor HIV-1 Monitor v1.5 <sup>TM</sup> (RT-PCR)	Roche	<i>Standard</i> 400 - 750 000	<i>Standard</i> 200
		<i>Ultrasensible</i> 50 - 100 000	<i>Ultrasensible</i> 20
TaqMan HIV-1 Monitor <sup>TM</sup> (RT-PCR)		40 - 10 000 000	40
Versant HIV-1 RNA 3.0 <sup>TM</sup> (bDNA)	Bayer	50 - 500 000	50
NucliSens EasyQ HIV-1 <sup>TM</sup> (NASBA)	bioMérieux	50 - 3 000 000 (UI/ml)	50 (UI/ml)

TABLE 7.1 – Description des principaux essais utilisés pour mesurer de la charge virale [45] (liste non exhaustive). Certaines firmes expriment la charge virale en UI (Unité Internationale). 1 copie d'ARN du VIH-1 vaut  $1.64 \pm 0.1$  UI selon le standard de l'OMS ([45],[46]).

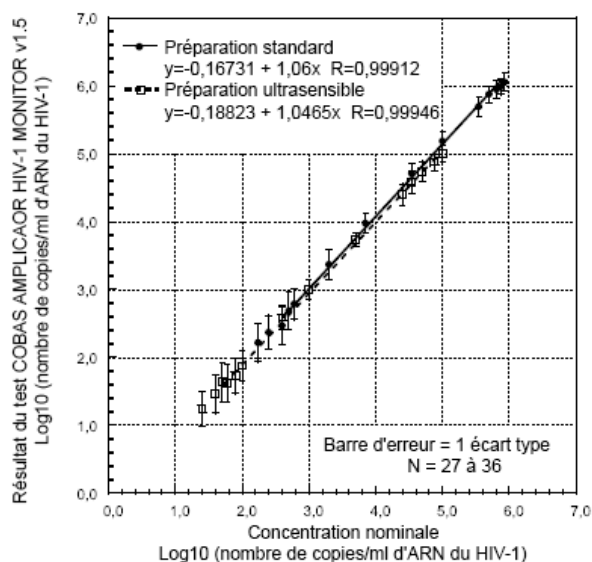


FIGURE 7.1 – *Source* : dossier marquage CE Amplicor HIV-1 Monitor Roche [46]. Zone de linéarité des méthodes Amplicor HIV-1 Monitor v1.5 standard et ultrasensible. La concentration nominale, (en abscisse) correspond la charge virale réelle (la charge virale vraie). On assiste à une réponse linéaire entre 50 ( $\log_{10} = 1.70$ ) et au minimum 100 000 ( $\log_{10} = 5.00$ ) copies/ml pour la technique ultrasensible, et entre 400 ( $\log_{10} = 2.60$ ) et au minimum 750 000 ( $\log_{10} = 5.87$ ) copies/ml pour la technique standard. Vue la forte corrélation entre ces méthodes (même droite de régression), on peut les considérer comme équivalentes dans leur domaine de linéarité conjoint *i.e.* entre 400 et 100 000 copies/ml.

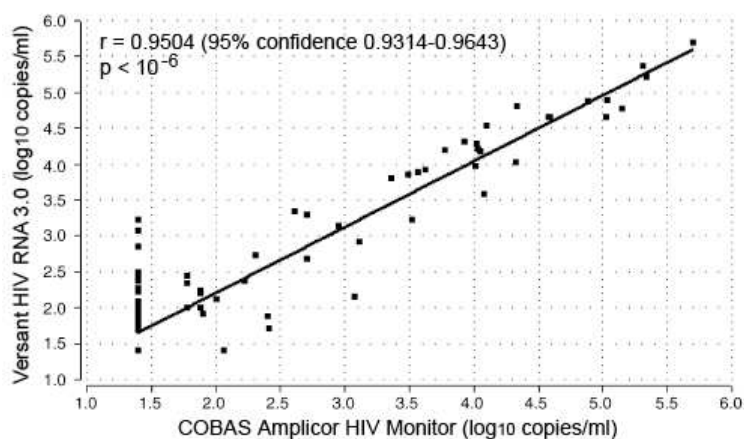


FIGURE 7.2 – *Source* : [41]. Corrélation de l'essai Versant 3.0 avec l'essai Amplicor HIV-1 Monitor 1.5. Ces résultats montrent une bonne corrélation des deux techniques avec un coefficient de corrélation linéaire  $r = 0.9504$ . En moyenne, l'écart entre les valeurs obtenues avec ces deux techniques a été estimée à  $0.187 \log_{10}$  copies/ml (*i.e.* un facteur 1.538), ce qui n'est pas négligeable.

### 7.3 Estimation des paramètres de l'infection : approche du type Monte-Carlo

Par mesure de simplicité (et sans perte de généralité), on travaillera ici avec le modèle 3D. Le principe de calcul des paramètres reste donc vrai pour n'importe quel autre modèle identifiable.

Dans [40], il est présenté une méthode d'estimation conjointe des 6 paramètres du modèle 3D (sans le terme de prolifération). Cette méthode se base sur l'algorithme d'optimisation du simplex non-linéaire ([47]) pour minimiser un critère du type moindres carrés qui est la distance entre les données cliniques et le modèle à identifier. Mais, compte tenu du peu de données disponibles, cette méthode d'estimation (comme toutes celles que nous avons explorées durant ce travail de recherche<sup>e</sup>), s'est trouvée aussi sujette à une mauvaise robustesse en milieu clinique (mauvais conditionnement du problème). Nous avons donc implémenté une nouvelle procédure d'estimation – basée sur cet algorithme<sup>f</sup> – qui permet, par une approche aléatoire, de surmonter ce problème en fournissant une estimation des tous les optima locaux dans le domaine recherche. Le critère du type moindres carrés choisi dans l'estimation des paramètres de l'infection se présente comme suit.

#### 7.3.1 Choix d'un critère optimal du type moindres carrés

La fonction objectif  $\mathbf{J}(\theta)$  à minimiser traduit la distance euclidienne pondérée entre le modèle et les données cliniques. Elle est définie par

$$\mathbf{J}(\theta)^2 = \frac{1}{w_1} \sum_{t=t_0}^{t_N} [y_1(\theta, t) - \hat{y}_1(t)]^2 + \frac{1}{w_2} \sum_{t=t_0}^{t_N} [y_2(\theta, t) - \hat{y}_2(t)]^2 + \mathcal{C}. \quad (7.3.1)$$

Où

- $\theta$  est le vecteur paramètre.  $\theta = [s, \delta, \beta, r, K, \mu, k, c]^T$  pour le modèle 3D.
- $\hat{y}_1(t)$  est le taux de CD4+ total mesuré à l'instant  $t$  et  $\hat{y}_2(t)$  est la charge virale mesurée à l'instant  $t$ .
- $y_1(\theta, t) = T(\theta, t) + T^*(\theta, t)$  et  $y_2(\theta, t) = V(\theta, t)$  sont les dynamiques simulées du nombre total de CD4+ et de la charge virale.
- $w_1 = \frac{1}{N+1} \sum_{t_0}^{t_N} [\hat{y}_1(t)]^2$  et  $w_2 = \frac{1}{N+1} \sum_{t_0}^{t_N} [\hat{y}_2(t)]^2$  sont les poids qui sont utilisés sur  $y_1$  et  $y_2$ . Ce choix de pondération nous permet d'avoir une fonction objectif indépendante des unités de mesures de la charge virale et du taux de CD4+.
- $\mathcal{C} = \sum_{i=1}^p [M \cdot \max((\theta_i - \text{ub}_i), 0) + M \cdot \max((\text{lb}_i - \theta_i), 0)]$  est un terme de pénalité utilisé pour valider les contraintes sur les paramètres. Chaque paramètre doit être positif et fini.  $\text{ub}_i$  et  $\text{lb}_i$  sont les bornes supérieures et

e. Nous avons implémenté différentes méthodes d'estimation : des estimateurs par moindres carrés classiques et récursifs ([48]), et des observateurs adaptatifs pour l'estimation conjointe des paramètres de l'état ([49], [50], [51]).

f. Même si elle peut s'étendre à n'importe quelle autre méthode d'optimisation (méthodes du gradient par exemple).

inférieures du paramètre  $\theta_i$ .  $M$  est choisi égal à  $1e10$ . Il faut remarquer que d'autres contraintes (*e.g.* :  $c > \mu$  ou  $T(t) > 0 \forall t \geq 0$ , etc.) peuvent être prises en compte dans  $\mathcal{C}$ .

### 7.3.2 Description de la procédure d'estimation des paramètres

Le peu de données a pour conséquence directe un risque de mauvais conditionnement du problème d'identification. Ceci se traduira par une forte sensibilité de l'algorithme d'optimisation vis à vis de ses conditions initiales. Ce risque de non-robustesse de l'algorithme vis à vis de son initialisation peut rendre la procédure d'estimation chaotique. Ceci rend toute automatisation de la procédure d'estimation impossible. Ce phénomène est d'autant plus complexe et délicat lorsque l'on travaille dans le cas multi-dimensionnel. La procédure d'estimation que nous avons introduite, se base donc sur une exploration aléatoire et locale de l'espace des solutions pour en déduire de manière robuste l'ensemble des solutions du problème.

#### Estimation par approche Monte-Carlo

On se propose de résoudre le problème consistant à calculer le paramètre  $\theta \in \mathbb{R}^p$  qui minimise une fonction coût *quadratique*  $\mathbf{J}(\theta)$ .

- Soit  $\Theta_0 = \{\theta_0^1, \theta_0^2, \dots, \theta_0^N\} \subset \mathbb{I}_{\Theta_0}$  un ensemble de  $N$  conditions initiales (*c.i.*) choisies selon une loi uniforme dans un compact connexe d'intérieur non vide  $\mathbb{I}_{\Theta_0}$  de  $\mathbb{R}^p$ .
- Soit  $\hat{\theta}^i$  la solution au problème d'optimisation associée à la condition initiale  $\theta_0^i$ .

Alors, pour  $N$  assez grand, l'ensemble des solutions  $\hat{\Theta} = \{\hat{\theta}^1, \hat{\theta}^2, \dots, \hat{\theta}^N\} \subset \mathbb{I}_{\hat{\Theta}}$  suit une distribution (notée  $\mathcal{D}$ ) dans le voisinage de la solution réelle  $\theta^*$ .

De plus,

$$\text{si } \theta^* \in \mathbb{I}_{\Theta_0} \text{ alors } \theta^* \in \mathbb{I}_{\hat{\Theta}} \subset \mathbb{I}_{\Theta_0}. \quad (7.3.2)$$

Dans tous les cas, un bon estimateur robuste et stable de l'optimum réel  $\theta^*$  est

$$\hat{\theta} = \text{median}(\mathcal{D}). \quad (7.3.3)$$

La Figure 7.3 présente une description schématique de la méthode.  $\mathcal{O}_{\Theta_0}$  est

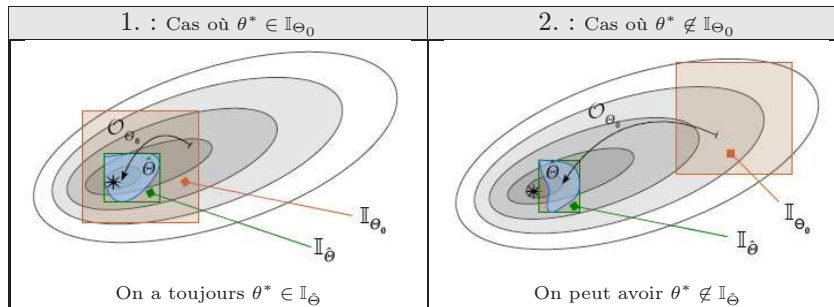


FIGURE 7.3 – Estimation par exploration aléatoire de l'espace des paramètres.  $\mathcal{O}_{\Theta_0}$  est l'application qui à  $\Theta_0 \subseteq \mathbb{I}_{\Theta_0}$  associe l'ensemble de solutions  $\hat{\Theta} \subset \mathbb{I}_{\hat{\Theta}}$ .

l'application qui à  $\Theta_0 \subseteq \mathbb{I}_{\Theta_0}$  associe l'ensemble de solutions  $\hat{\Theta} \subset \mathbb{I}_{\hat{\Theta}}$ . C'est une application contractante<sup>g</sup>. Cette propriété nous permet déjà de faire le lien avec les méthodes de calcul basées sur l'arithmétique par intervalle où la notion de contracteur est très utilisée. Cette autre approche sera présentée dans la section suivante. Un contracteur est une application qui consiste à contracter l'intervalle initial de travail (qui contient les solutions au problème) en le projetant suivant les contraintes du problème (qu'on veut résoudre) dans l'espace des solutions.

**Remarque 7.3.1** *La méthode présentée ici est du type Monte-Carlo<sup>h</sup> en ce sens où elle utilise des essais aléatoires pour en déduire la solution au problème d'identification.*

### Exemple 7.3.1 (application à une fonction quadratique [15])

*Considérons la fonction*

$$J(x) = 0.01x^2 + 0.05x + 0.075$$

*à minimiser. On choisit  $N = 5000$  c.i. suivant une loi uniforme dans l'intervalle  $[-30, 30]$ . La Figure 7.4 présente la distribution des solutions obtenues. La densité de probabilité de la variable  $x$  est donnée par  $\mathcal{D}(x) = P(x-dx \leq x < x+dx)$ .  $P(x)$  ou encore  $\text{Prob}(x)$  est la probabilité d'avoir la valeur  $x$  comme solution optimale.*

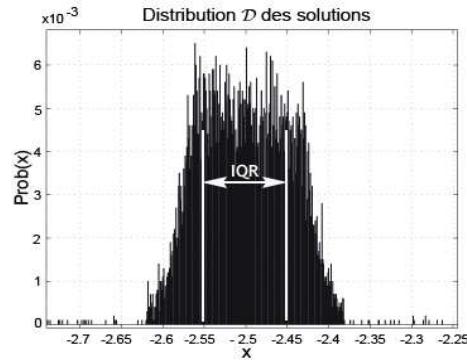


FIGURE 7.4 – Distribution des solutions avec une précision sur  $x$  et sur  $J(x)$  assez faible et égale à 0.25. On a  $\hat{x} = \text{mediane}(\mathcal{D}) = -2.4908$  avec un intervalle interquartile  $\text{IQR} = Q3 - Q1 = 0.1$ .  $Q1$  est le premier quartile de la distribution et  $Q3$  est le troisième. Le second quartile  $Q2$  correspond à la médiane ( $Q2 = \hat{x}$ ).

Il est tout à fait clair que la valeur de l'IQR et la forme de la distribution  $\mathcal{D}$  dépendront de la précision choisie et de la convexité de la fonction coût à minimiser. Cette méthode ne nous donne pas seulement une estimation de l'optimum mais aussi une estimation de l'incertitude (et de la confiance) sur la valeur de cette estimation (son IQR.). Ceci peut être une information importante dans la prise en charge thérapeutique en milieu clinique.

g. Fonction  $K$ -lipschitzienne avec  $0 < K < 1$ .

h. On appelle méthode de **Monte-Carlo** toute méthode visant à calculer une valeur numérique, et utilisant des procédés aléatoires, c'est-à-dire des techniques probabilistes.

Dans le cas général, d'une fonction coût,  $\mathbf{J}$ , non quadratique à minimiser, l'analyticité de  $\mathbf{J}$  sur son domaine de définition nous assure l'existence d'un voisinage  $\mathcal{V}_{\theta^*}$  de l'optimum réel  $\theta^*$  dans lequel  $\mathbf{J}$  peut être approximée par une fonction quadratique. L'ensemble des solutions  $\hat{\theta}$  suit donc une loi de distribution qui obéit à la loi  $\mathcal{D}$  (du cas quadratique) dans ce voisinage  $\mathcal{V}_{\theta^*}$ . Notons que l'*analyticité* de  $\mathbf{J}$  (sur son domaine de définition) est une condition forte qui peut être simplement remplacée en pratique par la notion de *régularité*<sup>i</sup> qui est plus souple.

Les méthodes de Monte-Carlo, par leur aspect probabiliste ont le désavantage d'être souvent coûteuses en calcul. Le temps de simulation peut donc être très long. Nous nous sommes très vite heurté à ce problème qui est ici d'autant plus grave que l'algorithme d'optimisation nécessite l'utilisation d'un solveur numérique du type Runge-Kutta pour résoudre les équations différentielles du système continu (à chaque itération) pour le calcul de  $y_1(\theta, t)$  et  $y_2(\theta, t)$  ([40]). Une alternative à ce problème a donc été de substituer les modèles en temps continu par leurs équivalents en temps discret. Les systèmes en temps discret, comme on l'a vu, sont constitués d'équations aux différences qui s'implémentent de manière aisée et intuitive car elles ne nécessitent pas l'utilisation de solveurs spécifiques comme dans le cas continu. Le temps et le coût du calcul s'en trouvent alors réduits.

Dans la section suivante, nous allons présenter deux applications de cette méthode d'estimation à des cas réels de patients du CHU de Nantes.

### 7.3.3 Application au modèle 3D

On considère toujours le modèle 3D en temps continu

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - \beta TV + rT \frac{V}{K+V} \\ \dot{T}^* &= \beta TV - \mu T^* \\ \dot{V} &= kT^* - cV, \end{cases} \quad (7.3.4)$$

avec  $y_1 = T + T^*$  et  $y_2 = V$ .

Son discrétisé d'ordre 1 est donc

$$\begin{cases} T_{n+1} &= s + (1 - \delta)T_n - \beta T_n V_n + rT_n \frac{V_n}{K+V_n} \\ T_{n+1}^* &= \beta T_n V_n + (1 - \mu)T_n^* \\ V_{n+1} &= kT_n^* + (1 - c)V_n, \end{cases} \quad (7.3.5)$$

avec  $y_1(n) = T(n) + T^*(n)$ ,  $y_2(n) = V(n)$ ,  $T_n = T(n)$ ,  $T_n^* = T^*(n)$  et  $V_n = V(n)$ .

Conformément à l'étude faite sur les relations entre les propriétés d'identifiabilité des systèmes continus et celles de leurs discrétisés, nous pouvons affirmer, que la discrétisation d'ordre 1 du modèle 3D conserve *toutes* les propriétés d'identifiabilité du modèle continu (7.3.4).

Avant d'appliquer la méthode aux cas réels de patients VIH, présentons son application à un exemple académique.

---

i. Les systèmes biologiques sont des systèmes à dynamiques lentes (comparée aux systèmes électriques par exemple). Leurs dynamiques sont des fonctions régulières qui, dans tous les cas, nous permettent d'appliquer la méthode d'estimation présentée ici.



## 7.3.3-a Application à un exemple académique avec paramètres connus

Il s'agira donc de montrer que cette méthode de Monte-Carlo est capable de restituer avec une bonne fiabilité les paramètres d'un modèle (avec des paramètres connus) même lorsque les données sont soumises à des bruits de mesure. Par simplicité, et sans perte de généralité, on considérera le modèle 3D sans terme de prolifération. Les paramètres académiques ( $\theta^* = [s^*, \delta^*, \beta^*, \mu^*, k^*, c^*]$ ) utilisées pour générer les données nécessaires sont  $s^* = 10$ ,  $\delta^* = 0.01$ ,  $\beta^* = 1e - 7$ ,  $\mu^* = 0.09$ ,  $k^* = 1000$ ,  $c^* = 0.3$ . Le système est initialisé avec  $T_0 = 1000$  CD4/mm<sup>3</sup>,  $T_0^* = 50$  CD4/mm<sup>3</sup> et  $V_0 = 100$  copies/ml. On génère 200 points de données (taux de CD4 et charge virale) à partir du modèle 3D continu (7.3.4), mais sans le terme de prolifération ( $r = 0$ ). Afin d'étudier le comportement de la méthode vis à vis des bruits de mesure, des signaux de bruit sont ajoutés aux mesures de  $T$ ,  $T^*$  et  $V$ . Ces signaux sont générés à partir de nombres aléatoires suivant des lois normales (de moyennes nulles) et d'écart-types  $\sigma_T = 70$  pour  $T$ ,  $\sigma_{T^*} = 10$  pour  $T^*$  et  $\sigma_V = 1e5$  pour  $V$ .

Le réglage de l'algorithme d'estimation est comme suit :

- le modèle 3D discret (7.3.5) sans le terme de prolifération est utilisé pour l'estimation des paramètres à partir des 200 données générées.
- selon les caractéristiques biologiques de l'infection, les paramètres estimés sont bornés dans les intervalles suivant :  $\hat{s} \in [1e - 5; 20]$ ,  $\hat{\delta} \in [2.75e - 5; 0.1]$ ,  $\hat{\beta} \in [1e - 20; 1]$ ,  $\hat{\mu} \in [2.75e - 5; 3]$ ,  $\hat{k} \in [1e - 20; 1e8]$ ,  $\hat{c} \in [2.75e - 5; 10]$ . Ces contraintes sont implémentées *via* le terme de pénalité  $\mathcal{C}$ .
- $N = 1000$  randomisations effectuées.
- le domaine  $\mathbb{I}_{\Theta_0} \in \mathbb{R}^6$  dans lequel sont choisies les 1000 *c.i.* est  $\mathbb{I}_{\Theta_0} = \mathbb{I}_s \times \mathbb{I}_\delta \times \mathbb{I}_\beta \times \mathbb{I}_\mu \times \mathbb{I}_k \times \mathbb{I}_c$ , avec  $\mathbb{I}_s = [-1e - 5; 10]$ ,  $\mathbb{I}_\delta = [1e - 3; 0.03]$ ,  $\mathbb{I}_\beta = [1e - 10; 1e - 5]$ ,  $\mathbb{I}_\mu = [0.01; 0.1]$ ,  $\mathbb{I}_k = [1; 5000]$ , et  $\mathbb{I}_c = [0.1; 3]$ .

La Figure 7.5 présente les distributions des paramètres estimés. Les approximations des données avec bruit sont présentées dans la Figure 7.6. Les résultats montrent que la méthode d'estimation est capable de restituer avec une fiabilité les paramètres du modèle 3D à partir de données cliniques soumises à des bruits de mesure. Le lecteur pourra aussi se référer à [40], où la robustesse de la méthode d'optimisation du simplex sous données bruitées a été étudiée. Les valeurs numériques des paramètres estimés et leurs IQR sont présentés dans la table 7.2.

Param.	Estimates $\hat{\theta}$	IQR	IC <sub>50%</sub>
$\hat{s}$	10.55	0.93	[9.62; 10.55]
$\hat{\delta}$	0.011	0.002	[0.009; 0.012]
$\hat{\beta}$	$1.03e - 7$	$2.38e - 8$	$[1.03e - 7; 1.27e - 7]$
$\hat{\mu}$	0.082	0.005	[0.077; 0.082]
$\hat{k}$	1140.84	410.68	[730.30; 1141.00]
$\hat{c}$	0.37	0.06	[0.31; 0.37]

TABLE 7.2 – Valeurs des paramètres estimés. IC<sub>50%</sub> = [Q3; Q1] est l'intervalle de confiance à 50%. C'est l'intervalle (autour de l'optimum réel) dans lequel on a 50% de chance de trouver l'optimum réel.



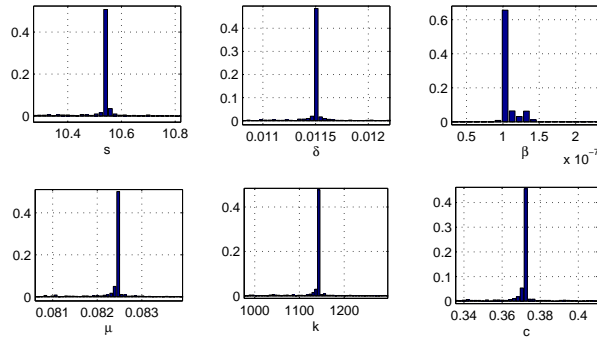


FIGURE 7.5 – Les distributions des paramètres estimés. Les paramètres académiques réels sont  $\theta^* = [10, 0.01, 1e-7, 0.09, 1000, 0.3]$ .

On remarque que les distributions des solutions obtenues sont fortement localisées et centrées autour de leurs médianes. Les intervalles interquartiles des distributions sont donc très faibles comparés aux estimations elles mêmes. Ceci dénote une bonne précision sur les valeurs des paramètres estimés.

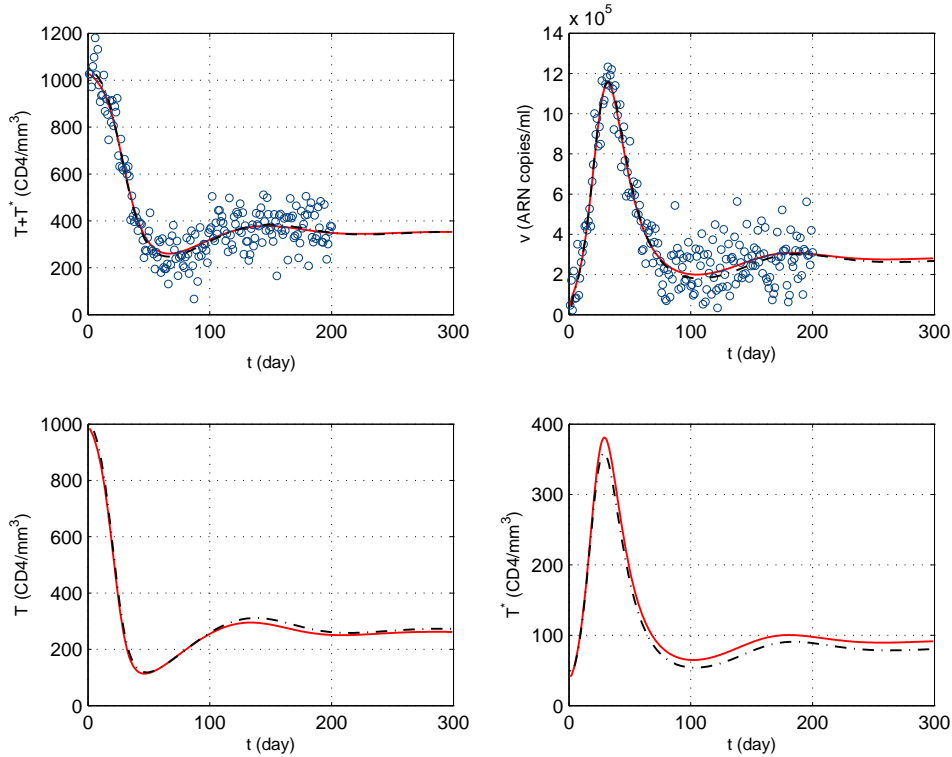


FIGURE 7.6 – Simulation des dynamiques : les données sans bruit (— · — tirets+pointillés), les données avec bruits (○ cercle), et les dynamiques simulées après estimation (— lignes).

**Remarque 7.3.2** La robustesse de la méthode d'estimation a aussi été étudiée avec des bruits blancs gaussiens additifs sur les données cliniques académiques  $y_1 = T + T^*$  et  $y_2 = V$ , (via la fonction `awgn()` de Matlab®). La restitution

des paramètres reste fiable et robuste pour des rapports signal-sur-bruit (signal-to-noise ratios)  $\text{SNR} \geq 10$ .

### 7.3.3-b Application à 2 cas réels de patients du CHU de Nantes

#### Exemple 7.3.2 (Patient 97 [15])

La Figure 7.7 et la Table 7.3 présentent les résultats d'estimation du patient 97. Ces résultats sont obtenus en estimant les paramètres via le système discret (7.3.5). La distribution asymétrique de  $k$  est due aux contraintes imposées sur la positivité des paramètres. La distribution de  $s$  montre l'existence de deux optima locaux (le premier est en  $\sim 0.25$  et le second en  $\sim 0.8$ ). Les formes des distributions des paramètres  $r$  et  $K$  montrent que leurs estimations sont soumises à des incertitudes fortes. Ceci est aussi mis en évidence par la valeur de leur IQR dans la Table 7.3.

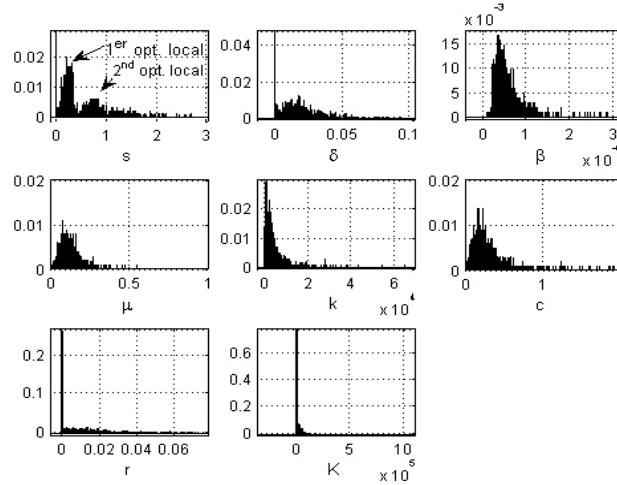


FIGURE 7.7 – Distributions des paramètres du patient 97.

Paramètres	Estimations $\hat{\theta}$	IQR	IC <sub>50%</sub>
$s$	0.31	0.55	[0.22, 0.76]
$\delta$	0.017	0.016	[0.0092, 0.025]
$\mu$	0.11	0.07	[0.082, 0.15]
$c$	0.23	0.19	[0.16, 0.34]
$\beta$	$4.71e-7$	$2.99e-7$	$[3.53e-7, 6.51e-7]$
$k$	2694	3735	[1297, 5032]
$r$	$9.54e-3$	0.022	$[2.32e-5, 0.022]$
$K$	251	14750	[0.03, 14750]

TABLE 7.3 – Paramètres du patient 97 sur une période de l'infection. Le fait que  $\text{IQR}(r) \gg r$  montre bien que l'estimation de  $r$  reste soumise à de fortes incertitudes pour ce patient.

L'exemple qui vient met en évidence le phénomène de duplication des paramètres (présenté précédemment : *c.f.* page 69) dans le cas des modèles discrets d'ordre  $r > 1$ .

### Exemple 7.3.3 (Patient 01 - Essai clinique EDV05)

La Figure 7.8 présente les résultats d'estimation du patient 01 avec le modèle discret d'ordre 1. La Figure 7.9 présente le cas de l'estimation avec le discrétisé d'ordre 2. Cette dernière met en évidence 2 optima locaux pour l'estimé de  $c$  alors qu'on n'obtient qu'un seul optimum dans le cas du discrétisé d'ordre 1. Après vérification, en calculant directement les paramètres du modèle continu, on en conclut que le deuxième pic (situé en 1.6) identifié dans le cas du discrétisé d'ordre 2 (Figure 7.9) n'est que le dupliqué du premier situé en 0.3.

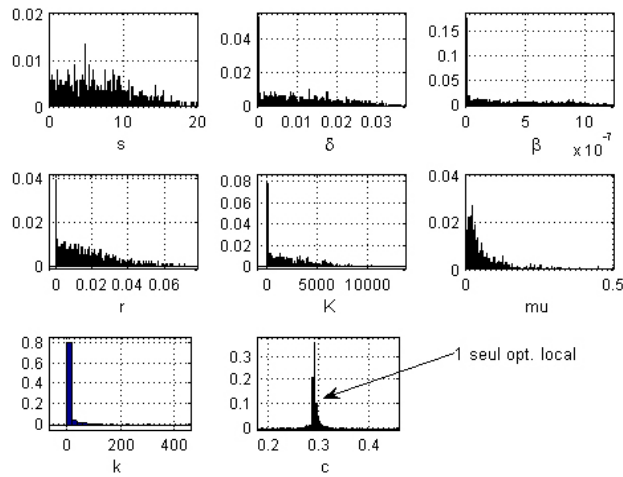


FIGURE 7.8 – Estimation avec le modèle discret d'ordre 1. On observe un seul pic en 0.289 pour l'estimation de  $c$ .

La Figure 7.10 présente les dynamiques simulées de l'infection après estimation des paramètres. La décroissance exponentielle de la charge virale permet d'avoir une bonne estimation des paramètres  $k$  et  $c$  (bon conditionnement). En revanche, la dynamique simulée du taux de CD4 ne permet pas d'approximer idéalement la dynamique du taux de CD4. Cette dernière révèle une dynamique beaucoup plus rapide que celle attendue. Le taux de CD4, contrairement à la charge virale est en effet très sensible aux états physiologiques (fatigue physique, manque de sommeil, stress, etc.) et aux infections quotidiennes dues aux autres agents pathogènes. Il peut donc révéler des dynamiques non prédictives de l'infection VIH si le pas d'échantillonnage des mesures de CD4 est trop faible.

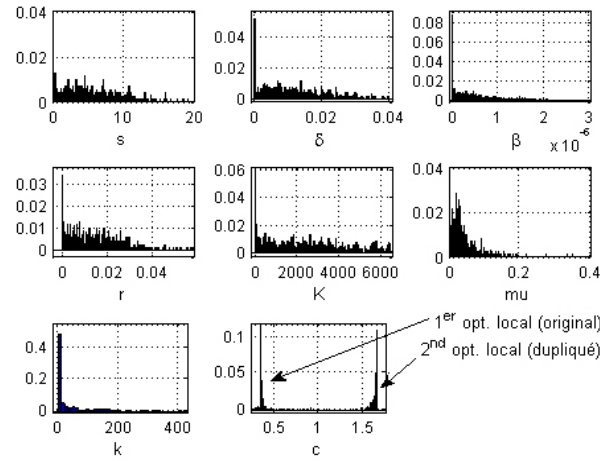


FIGURE 7.9 – Estimation avec le modèle discret d'ordre 2. On assiste cette fois à une duplication de la valeur de l'estimation de  $c$ . Deux pics distincts observés : le premier en 0.289 (l'original) et le second en 1.7 (le duplicué).

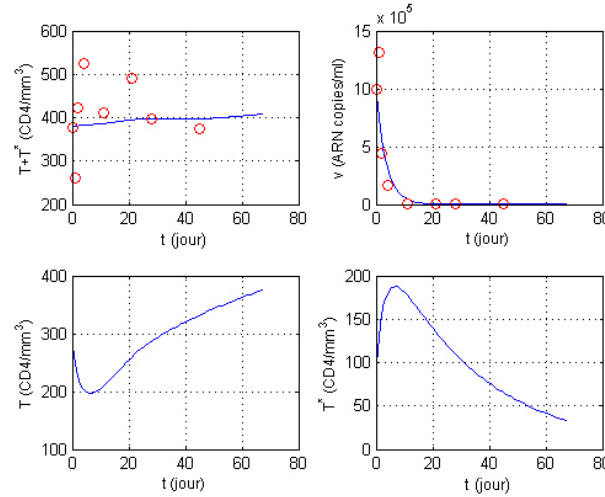


FIGURE 7.10 – Données cliniques du patient 01 ( $\circ$  cercles). Simulation avec les paramètres calculés (— lignes). Ces paramètres sont  $s = 5.92$ ,  $\delta = 0.011$ ,  $\beta = 1.97e-7$ ,  $r = 0.013$ ,  $\mu = 0.03$ ,  $k = 0.45$ ,  $c = 0.29$ .

Dans cette section nous avons présenté une approche simple qui permet de calculer les paramètres de l'infection. Cet outil de calcul initialement implémenté sous l'environnement **Matlab-Simulink**<sup>®</sup> a été implémenté dans un environnement **C/C++**. Notre objectif est de mettre en place un logiciel de calcul *facilement* accessible par les cliniciens. Cet outil doit leur permettre de calculer de manière aisée les paramètres de l'infection des patients à partir des données cliniques usuelles. La section qui vient présente brièvement le logiciel.

### 7.3.4 Implémentation d'un logiciel de calcul

L'objectif final des mathématiques appliquées est la conception d'outils de calculs qui peuvent être facilement utilisables dans leurs domaines d'application. Durant cette thèse, et au vu de nos échanges avec les médecins du CHU de Nantes, nous nous sommes très vite heurtés à la nécessité de développer un outil de calcul pour l'estimation des paramètres. Nous avons donc développé la première version d'un logiciel de calcul, accessible *via* Internet (<http://www.irccyn.ec-nantes.fr/vih>), qui permet de calculer les paramètres de l'infection à partir d'une plateforme équipée simplement d'une connexion internet. Cet outil est hébergé sur le serveur de l'IRCCyN à l'École Centrale de Nantes. Son noyau est implémenté directement en C/C++ afin d'avoir des temps de calcul les plus courts possibles, et son interface web permet à n'importe quel utilisateur distant de procéder à des simulations. Compte tenu du fait que l'estimation, des paramètres requière de grandes ressources processeur, ce principe de fonctionnement permet à l'utilisateur d'avoir accès à cet outil sans forcément disposer d'une machine performante. Seules les ressources processeur du serveur sont fortement sollicitées lors du processus de calcul. La Figure 7.11 décrit de manière schématique le principe de fonctionnement du logiciel. Une description plus détaillée du logiciel est disponible dans l'Annexe B.

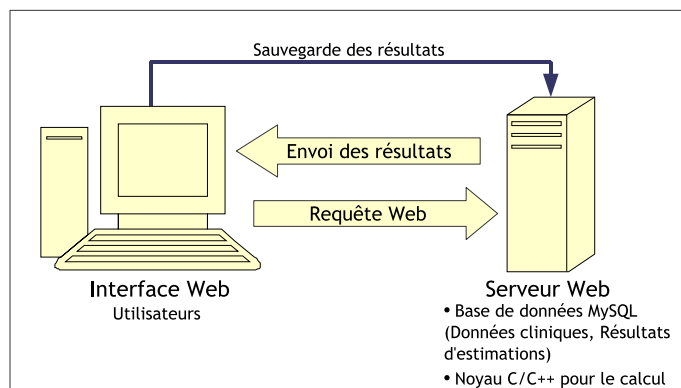


FIGURE 7.11 – Description du logiciel de calcul des paramètres de l'infection. Accessible *via* l'adresse <http://www.irccyn.ec-nantes.fr/vih>. Cet outil est équipé d'un noyau C/C++ pour les simulations et d'une base de données MySQL pour la gestion des données (sauvegarde des données cliniques et des résultats d'estimations).

Au vu de cette étude, on se rend compte que ces modèles identifiés que nous aurons à utiliser dans l'avenir feront partir de la catégorie des *systèmes incertains*, pour lesquels les incertitudes sur leurs paramètres **devront** être connus (les intervalles de confiance par exemple). Il est d'ailleurs important que ces incertitudes soient prises en compte dans l'aide au suivi du malade.

Cet aspect incertain (fréquent dans la modélisation des systèmes biologiques), nous a incité à explorer de nouvelles pistes pour l'identification des paramètres de l'infection. L'une d'entre elle est l'*analyse par intervalle* ([52]).

## 7.4 L'analyse par intervalle : une alternative pour l'estimation ?

Dans cette section, nous allons présenter l'analyse par intervalle et la manière dont elle pourrait être appliquée. Ces travaux ont été initiés très récemment et nous présenterons seulement les aspects théoriques de cet outil de calcul. Son application effective à l'estimation des paramètres de l'infection n'a pas encore donné des résultats significatifs.

### 7.4.1 Les motivations de cette approche

Comme nous l'avons souligné, en raison du fait que les systèmes biologiques sont des systèmes incertains (paramètres connus avec des marges d'incertitudes qui peuvent être non-négligeables), l'analyse par intervalle a été aussi étudiée pour l'estimation des paramètres de l'infection VIH.

L'analyse par intervalle se base sur une arithmétique définie sur des ensembles d'intervalles et non sur des ensembles de nombres réels ([52], [53]). Cet outil s'adapte bien à l'étude des systèmes incertains où chaque paramètre ne peut pas être considéré comme un nombre réel mais doit être considéré comme un intervalle.

**Exemple 7.4.1** *Par exemple, dans la méthode d'estimation présentée dans la section précédente, les solutions au problème d'identification pouvaient être considérés comme étant les intervalles  $[Q1, Q3]$  de chaque distribution.*

*Si on reconsidère d'ailleurs le cas des paramètres du patient 97, le fait que  $IQR(K) \gg K$ , souligne que la valeur estimée pour  $K$  est très incertaine. Dans ce cas, même si le choix le plus judicieux pour l'estimation de  $K$  reste la médiane de la distribution, il est important de garder à l'esprit que cette valeur peut se trouver n'importe où dans l'intervalle  $[Q1, Q3]$ .*

L'autre avantage offert par l'analyse par intervalle vient du fait que les incertitudes sur les données cliniques (liées aux instruments de mesures) peuvent, en théorie, être aisément prises en compte dans l'estimation des paramètres de l'infection. Ceci se fera en considérant tout simplement chaque mesure de la charge virale ou du taux de CD4 (et CD8), comme un intervalle de mesure.

### 7.4.2 Contexte et définitions

Un intervalle est défini comme un sous-ensemble fermé et connexe de  $\mathbb{R}$ . L'ensemble des intervalles de  $\mathbb{R}$  sera noté  $\mathbb{IR}$ . Par exemple  $[1, 3]$ ,  $\{4\}$ ,  $[1, +\infty[$ ,  $\mathbb{R}$  et  $\emptyset$  sont des intervalles alors que  $]1, 2[$ ,  $[1, 3] \cup [4, 5]$ , et  $[3, 4[$  n'en sont pas.

On notera par ([52])

- $\underline{x}$  la borne inférieure de l'intervalle  $[x]$ ,
- $\bar{x}$  la borne supérieure de l'intervalle  $[x]$ ,
- $w(x)$  la largeur de l'intervalle  $[x]$ .

Par convention, la borne supérieure de  $\emptyset$  ( $\text{ub}(\emptyset)$ ) est égale à  $+\infty$  et sa borne inférieure ( $\text{lb}(\emptyset)$ ) est égale à  $-\infty$ .

**Définition 7.4.1 (Opérateurs binaires [52])**

Soit  $[x]$  et  $[y]$  des intervalles de  $\mathbb{IR}$ . L'opérateur binaire  $\diamond \in \{+, -, \cdot, /, \max, \min\}$  est défini tel que

$$[x] \diamond [y] \triangleq \{x \diamond y \mid x \in [x] \text{ et } y \in [y]\}.$$

Par exemple,

$$\begin{aligned} [-1, 2] + [3, 4] &= [2, 6], \\ [-1, 2] \cdot [3, 4] &= [-4, 8], \\ \max([-1, 3], [2, 5]) &= [3, 5]. \end{aligned}$$

**Définition 7.4.2 (Fonctions d'intervalle [52])**

Soit  $[x]$  un intervalle de  $\mathbb{IR}$ . Soit  $f$  une fonction définie de  $\mathbb{R}$  vers  $\mathbb{R}$ . Alors, la fonction par intervalle dérivant de  $f$  est définie par

$$f([x]) \triangleq \{f(x) \mid x \in [x]\}.$$

Ce n'est pas nécessairement un intervalle.

Par exemple,

$$\begin{aligned} \sin([0, \pi]) &= [0, 1], \\ \text{sqrt}([-2, 1]) &= \sqrt{[-2, 1]} = [0, 1], \\ \log([-3, -4]) &= \emptyset, \\ 1/[-1, 1] &= ] - \infty, -1] \cup [1, +\infty[. \end{aligned}$$

Pour les espaces d'ordre supérieur (comme  $\mathbb{R}^n$ ), on parlera de *boîtes* de  $\mathbb{R}^n$ , qu'on notera  $[x]$ . Une boîte est le produit cartésien de  $n$  intervalles :

$$[x] = [x_1] \times [x_2] \times \cdots \times [x_n].$$

**N.B.** : La terminologie *intervalle* de  $\mathbb{R}^n$ , au lieu de *boîte*, sera souvent utilisée par abus de langage.

**Définition 7.4.3 (Fonctions d'inclusion [52])**

Soit  $f$  une fonction de  $\mathbb{R}^n$  vers  $\mathbb{R}^m$ . La fonction intervalle  $[f]$  de  $\mathbb{IR}^n$  vers  $\mathbb{IR}^m$  est une fonction d'inclusion pour  $f$  si

$$\forall [x] \in \mathbb{IR}^n, f([x]) \subset [f]([x]).$$

$[f]([x])$  est nécessairement un intervalle.

Cette fonction d'inclusion sera dite

<i>monotone</i>	si	$[x] \subset [y] \Rightarrow [f]([x]) \subset [f]([y])$
<i>minimale</i>	si	$\forall [x] \in \mathbb{IR}^n, [f]([x]) = f([x])$
<i>mince</i>	si	$w([x]) = 0 \Rightarrow w([f]([x])) = 0$
<i>convergente</i>	si	$w([x]) \rightarrow 0 \Rightarrow w([f]([x])) \rightarrow 0$

$w([x])$  est la largeur de  $x$ .

Au lieu de manipuler  $f([x])$  qui n'est pas nécessairement un intervalle, mais un sous-ensemble de  $\mathbb{R}^m$ , il est plus simple de le remplacer par sa fonction d'inclusion. Il est clair que plus petit sera  $w([f]([x]))$ , meilleure sera la précision du calcul. Cette fonction devra donc être choisie, si possible, *minimale*.

**Définition 7.4.4 (Fonction d'inclusion naturelle [52])**

Pour chaque fonction  $f$ , une fonction d'inclusion naturelle peut être calculée en remplaçant dans son expression toutes les variables  $x_i$  et tous les opérateurs  $\diamond$  sur les nombres réels par leurs équivalents dans l'arithmétique par intervalle. La fonction d'inclusion naturelle  $[f]$  n'est pas nécessairement minimale.

**Exemple 7.4.2**

La fonction d'inclusion naturelle de  $f(x) = \sin(x) + 3x + 1$  est

$$[f]([x]) = [\sin]([x]) + 3[x] + 1.$$

Si  $[x] = [0, \pi]$ ,

$$\begin{aligned} [f]([0, \pi]) &= [\sin]([0, \pi]) + 3[0, \pi] + 1 \\ &= [0, 1] + [0, 3\pi] + 1 = [1, 3\pi + 2]. \end{aligned}$$

Notons que l'intervalle  $f([0, \pi]) = [1, 3\pi + 1]$  ( $f$  est une fonction strictement croissante) est inclus dans  $[1, 3\pi + 2]$ . Ceci montre bien le caractère non nécessairement minimal de la fonction d'inclusion naturelle.

Pour  $f(x) = 1/x$ , on a  $[f]([-1, 1]) = ]-\infty, +\infty[$  qui est un intervalle.

**7.4.3 Propagation des contraintes et contracteurs**

On notera par  $[x] \sqcap [y] = [[x] \cap [y]]$  l'intersection intervalle des intervalles  $[x]$  et  $[y]$ . C'est nécessairement un intervalle. De même, on notera par  $[x] \sqcup [y] = [[x] \cup [y]]$  union intervalle des intervalles  $[x]$  et  $[y]$ .

Soit un problème **(P)** composé

- d'un ensemble de variables  $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ ,
- d'un ensemble de contraintes  $\{c_1, c_2, \dots, c_m\}$  et,
- d'un ensemble de domaines  $\{[x_1], [x_2], \dots, [x_n]\}$ .

La propagation des contraintes a pour but de contracter le plus possible les domaines  $[x_i]$  sans perte des solutions du problème **(P)**. Ainsi, soit  $[x] \sqcap c_j$  la plus petite boîte qui contient tous les points dans  $[x] = [x_1] \times [x_2] \times \dots \times [x_n]$  qui satisfont les  $c_j$ . La propagation des contraintes consistera à calculer

$$((((([x] \sqcap c_1) \sqcap c_2) \sqcap \dots) \sqcap c_m) \sqcap c_1) \sqcap c_2) \sqcap \dots$$

jusqu'à ce que la plus petite boîte soit atteinte. Cette opération est une suite de projection des contraintes (dans l'espace des variables) de **(P)** jusqu'à ce qu'aucune contraction ne soit possible.

**Exemple 7.4.3**

Le problème est de calculer l'ensemble

$$\begin{aligned} \mathbb{S} &= \{(x, y) \in \mathbb{R}^2, x + y^2 = 0 \text{ et } \cos(x) + y = 0\} \\ &= \mathbb{S}_1 \cap \mathbb{S}_2 \end{aligned}$$

avec

$$\begin{aligned} \mathbb{S}_1 &= \{(x, y) \in \mathbb{R}^2, x = -y^2\}, \\ \mathbb{S}_2 &= \{(x, y) \in \mathbb{R}^2, \cos(x) = -y\}. \end{aligned}$$



Par propagation des contraintes, on a

$$\begin{aligned} [x] &= ] - \infty, \infty[ \times ] - \infty, \infty[, \\ \mathcal{C}_{\mathbb{S}_1}([x]) &= ] - \infty, 0] \times ] - \infty, \infty[, \\ \mathcal{C}_{\mathbb{S}_2}(\mathcal{C}_{\mathbb{S}_1}([x])) &= ] - \infty, 0] \times [-1, 1], \\ \mathcal{C}_{\mathbb{S}_1}(\mathcal{C}_{\mathbb{S}_2}(\mathcal{C}_{\mathbb{S}_1}([x]))) &= [-1, 0] \times [-1, 1], \dots \end{aligned}$$

L'opération  $\mathcal{C}_{\mathbb{S}}[x]$  est la contraction de  $[x]$  pour le sous-ensemble  $\mathbb{S}$ .

#### Définition 7.4.5 (Contracteur [52])

L'opérateur  $\mathcal{C}_{\mathbb{X}} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  est un contracteur pour le sous-ensemble fermé  $\mathbb{X}$  de  $\mathbb{R}^n$  s'il satisfait

$$\forall [x] \in \mathbb{R}^n, \begin{cases} \mathcal{C}_{\mathbb{X}}([x]) \subset [x] & (\text{contractance}) \\ \mathcal{C}_{\mathbb{X}}([x]) \cap \mathbb{X} \subset [x] \cap \mathbb{X} & (\text{completude}) \end{cases}$$

La complétude assure la conservation de toutes les solutions dans  $[x]$  (pour le sous-ensemble  $\mathbb{X}$ ) après l'opération de contraction.

Les contracteurs sont des outils puissants utilisés pour l'estimation des paramètres ou des états des systèmes dynamiques ([52]). Dans le cas de l'estimation des paramètres de l'infection, l'intervalle  $[x]$  correspond donc à l'intervalle initial qui contient l'ensemble des *solutions admissibles* pour le problème d'estimation (qui correspond ici à  $\mathbb{X}$ ).

#### 7.4.4 Optimisation par inversion ensembliste

Soit  $f$  une fonction de  $\mathbb{R}^n$  vers  $\mathbb{R}^m$  et un sous-ensemble  $\mathbb{Y} \subset \mathbb{R}^m$ . L'inverse de  $\mathbb{Y}$  par la fonction  $f$  est le sous-ensemble  $\mathbb{X} \subset \mathbb{R}^n$  tel que

$$\mathbb{X} = \{x \in \mathbb{R}^n \mid f(x) \in \mathbb{Y}\} = f^{-1}(\mathbb{Y}). \quad (7.4.1)$$

Un problème d'estimation consistant à minimiser la distance euclidienne entre un modèle et des données de mesures est un problème d'optimisation qui consiste à minimiser une fonction objectif  $\mathbf{J}(x) \in \mathbb{R}$  sur une boîte  $[x]$ , et peut être ramené au problème d'inversion ensembliste suivant

$$\begin{aligned} \mathbb{X} &= \operatorname{argmin}_{x \in [x]} \{\mathbf{J}(x)\} \\ &= \mathbf{J}^{-1}(\{0\}) \cap [x]. \end{aligned} \quad (7.4.2)$$

Mais dans la mesure où le modèle à identifier n'est pas structurellement exact et que les données de mesures sont sujettes à des bruits, l'équation (7.4.2) n'aura presque jamais de solution en pratique. On considère donc un problème plus réaliste – et plus souple – qui consistera cette fois à trouver l'ensemble des solutions  $\mathbb{X}$  tel que

$$\mathbb{X} = \mathbf{J}^{-1}([0, \xi]) \cap [x]. \quad (7.4.3)$$

$\xi > 0$  fixera la précision de l'approximation.

L'algorithme SIVIA (Set Inversion Via Interval Analysis) présenté dans [52] permet de résoudre le problème d'inversion ensembliste. Avant de présenter cet algorithme, nous allons présenter la notion de *liste de boîtes* qui sera très utile

dans la suite de la dissertation.

↗ **Les listes de boîtes**,  $\mathcal{L}$ , sont des ensembles finis et ordonnés de boîtes. Cet outil permet de faciliter la manipulation des boîtes dans les algorithmes basés sur l'analyse par intervalle. Il existe 4 opérations élémentaires possibles sur cet objet mathématique :

- (1) ajouter un élément à la fin de la liste (*push*),
- (2) retirer le dernier élément de la liste (*pull*),
- (3) ajouter un élément au début de la liste (*stack*),
- (4) retirer le premier élément de la liste (*pop*).

#### Exemple 7.4.4

Soit  $\mathcal{L}$  une liste de boîtes initialement vide.

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L} &= \emptyset. \\
 \text{push}(\mathcal{L}, a) &\Rightarrow \mathcal{L} = \{a\}, \\
 \text{stack}(\mathcal{L}, b) &\Rightarrow \mathcal{L} = \{b, a\}, \\
 \text{push}(\mathcal{L}, c) &\Rightarrow \mathcal{L} = \{b, a, c\}, \\
 x := \text{pop}(\mathcal{L}) &\Rightarrow x = b, \mathcal{L} = \{a, c\}, \\
 y := \text{pull}(\mathcal{L}) &\Rightarrow y = c, \mathcal{L} = \{a\}.
 \end{aligned}$$

↗ **L'algorithme SIVIA** ([52]) est décrit dans la Table 7.4.

$\mathbb{X}$  est l'ensemble des solutions du problème et  $\neg\mathbb{X}$  sa négation. Ces ensembles

SIVIA (in $[x]$ , out $\mathcal{L}^-, \mathcal{L}^+$ )
1. $\mathcal{L} := [x]; \mathcal{L}^- := \emptyset; \mathcal{L}^+ := \emptyset;$
2. if $\mathcal{L} \neq \emptyset, [x] := \text{pop}(\mathcal{L})$ , else return ;
3. $[x] := \mathcal{C}_{\mathbb{X}}([x])$ ; if $[x] = \emptyset$ , goto 2 ;
4. $[y] := \mathcal{C}_{\neg\mathbb{X}}([x])$ ;
5. if $[y] \neq [x]$ , push( $\mathcal{L}^-, [x] \setminus [y]$ ); push( $\mathcal{L}^+, [x] \setminus [y]$ ); goto 2 ;
6. if $w([y]) < \epsilon$ , push( $\mathcal{L}^+, [y]$ ); goto 2 ;
7. stack( $\mathcal{L}, \text{Left}([y]), \text{Right}([y])$ ); goto 2 ;

TABLE 7.4 – L'algorithme d'inversion ensembliste SIVIA.

peuvent être simplement caractérisés par

$$\begin{aligned}
 \mathbb{X} &= \{x \in \mathbb{R}^n \mid \mathbf{J}(x) \leq \xi\}, \text{ et} \\
 \neg\mathbb{X} &= \{x \in \mathbb{R}^n \mid \mathbf{J}(x) > \xi\}.
 \end{aligned}$$

À l'étape 6 de l'algorithme, les boîtes contractées qui contiennent des éléments de  $\mathbb{X}$  et qui ont une largeur supérieure à  $\epsilon$  (la précision recherchée) sont sectionnées (par bisection) en 2 boîtes appelées  $\text{Right}([x])$  et  $\text{Left}([x])$ . Ces boîtes sont ensuite empilées dans la liste  $\mathcal{L}$  pour être testées à nouveaux. À la fin de l'algorithme, on a

$$\mathcal{L}^- \subseteq \mathbb{X} \subseteq \mathcal{L}^+. \quad (7.4.4)$$

$\mathcal{L}^+$  est donc le plus petit ensemble de boîtes qui contiennent toutes les solutions au problème d'optimisation.

↗ **Un choix pour  $\xi$  :**

Le choix de  $\xi$  peut se faire après une première étape de minimisation de la fonction objectif. Si  $\hat{\mathbf{J}}$  est la valeur de la fonction objectif après cette étape,  $\xi$  pourra être choisi comme suit :

$$\xi = \lambda \cdot \hat{\mathbf{J}} \quad (7.4.5)$$

avec  $\lambda \geq 1$ .  $\lambda$  peut être vu comme un paramètre de relaxation qui permettra de fixer la précision de l'approximation.

#### Remarque 7.4.1 (Optimisation sous contraintes)

Dans le cas d'un problème d'optimisation sous  $m$  contraintes définies par

$$C([x]) \leq 0 \Leftrightarrow \begin{cases} c_1([x]) \leq 0, \\ c_2([x]) \leq 0, \\ \vdots \\ c_m([x]) \leq 0, \end{cases} \quad (7.4.6)$$

les ensembles  $\mathbb{X}$  et  $\neg\mathbb{X}$  sont caractérisés par

$$\begin{aligned} \mathbb{X} &= \{x \in \mathbb{R}^n \mid \mathbf{J}(x) \leq \xi \text{ et } C(x) \in ]-\infty, 0]\}, \\ \neg\mathbb{X} &= \{x \in \mathbb{R}^n \mid \mathbf{J}(x) > \xi \text{ ou } C(x) \in ]0, +\infty[ \}. \end{aligned}$$

#### 7.4.5 Application à l'estimation des paramètres de l'infection VIH

Dans le cas de l'infection VIH, la fonction objectif à minimiser est

$$\mathbf{J}(\theta) = w_1 \|y_1(x, \theta) - \hat{y}_1\| + w_2 \|y_2(x, \theta) - \hat{y}_2\| \quad (7.4.7)$$

où  $w_1$  et  $w_2$  sont définis par  $w_{1,2} = 1/\|\hat{y}_{1,2}\|$ ,  $\hat{y}_1$  est la mesure du taux de CD4+,  $\hat{y}_2$  est la mesure de la charge virale.  $\|\cdot\|$  est la norme euclidienne.

La fonction d'inclusion naturelle de  $\mathbf{J}$  est donc

$$[\mathbf{J}](\theta) = w_1 \cdot \|[y_1]([x], [\theta]) - \hat{y}_1\| + w_2 \cdot \|[y_2]([x], [\theta]) - \hat{y}_2\|, \quad (7.4.8)$$

où  $[y_{1,2}]$  sont les fonctions d'inclusion naturelles de  $y_{1,2}$ .

Les incertitudes sur les données cliniques peuvent donc être prises en compte en reconsidérant cette fois la fonction objectif

$$[\mathbf{J}](\theta) = [w_1] \cdot \|[y_1]([x], [\theta]) - \hat{y}_1\| + [w_2] \cdot \|[y_2]([x], [\theta]) - \hat{y}_2\|, \quad (7.4.9)$$

où  $[w_{1,2}] = 1/\|[\hat{y}_{1,2}]\|$ , et  $[\hat{y}_{1,2}]$  sont respectivement les intervalles d'incertitude sur la mesure du taux de CD4+ et sur la mesure de la charge virale.

L'application de cet outil pour l'estimation des paramètres n'a encore permis démontrer sa faisabilité effective (son application en milieu clinique). En effet, compte tenu du fait que nous avons au moins 6 paramètres à calculer pour le modèle 3D (sans prolifération), les temps et les coûts de calcul (nécessaires aux opérations de bisection des intervalles) sont très élevés. Cette approche est donc en cours d'étude à l'heure actuelle.

## 7.5 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté le problème d'identification des paramètres de l'infection ainsi qu'une méthode de calcul *ad hoc* pour le résoudre. La méthode d'estimation présentée ici pour le calcul des paramètres se base sur une exploration de l'espace des paramètres (par des réalisations aléatoires). Elle permet, outre le fait d'avoir une estimation des paramètres, d'avoir une estimation de l'incertitude sur la valeur de ces paramètres calculés. Cette incertitude représente la variabilité de la méthode d'estimation elle même et ne tient pas compte des incertitudes sur les données cliniques (la mesure de la charge virale est connue pour avoir une variabilité de  $0.5 \log$  par exemple).

L'approche basée sur l'analyse par intervalle qui a été présentée devrait permettre de prendre en compte cette caractéristique. Elle s'adapte bien à l'étude des systèmes incertains car elle considère chaque paramètre comme un intervalle de nombres et non comme un nombre réel. Ces intervalles représentent les incertitudes sur ces paramètres et ces données. A l'heure actuelle, cette approche n'a pas encore donné des résultats qui nous permettent de confirmer la faisabilité de son application pour l'estimation des paramètres de l'infection en milieu clinique.

Cette approche constitue donc un axe de recherche dans l'étude de la modélisation de l'infection.



## Chapitre 8

# L'aide au diagnostic

### 8.1 Introduction

Aujourd'hui le diagnostic des malades infectés par le VIH se fait principalement par le biais de la dynamique de la charge virale et du taux de CD4. La charge virale est aujourd'hui le meilleur marqueur biologique<sup>a</sup> qui permet d'évaluer les risques évolutifs de l'infection chez le malade. A savoir, par exemple, les risques d'évolution rapide ou lente de l'infection chez les patients nouvellement infectés, les risques de transmissions mère-enfant, ou encore d'évolution vers la phase sida pour les patients anciennement infectés.

En ce qui concerne le taux de CD4, il permet de surveiller l'état du système immunitaire du patient. Ce marqueur est de plus en plus utilisé pour déterminer si on doit initier un traitement ou pas ([1]). *Un taux de CD4 inférieur au seuil critique 200 CD4/mm<sup>3</sup> est prédicteur d'un haut risque d'apparition de maladies opportunistes et donc d'entrée dans la phase sida.* La Table 8.1 présente les 3 grands types de situations cliniques qui peuvent conduire (ou non) à l'initiation d'un traitement chez le malade.

1.	Lymphocytes T CD4 < 200/mm <sup>3</sup> ou patients symptomatiques. <b>Mise sous traitement nécessaire.</b>
2.	Lymphocytes T CD4 compris entre 200 et 350/mm <sup>3</sup> . C'est dans cette fourchette que le traitement doit être entrepris. Le patient doit être préparé à la mise sous traitement dès que les CD4 sont < 350/mm <sup>3</sup> . Le moment de l'initiation du traitement doit être choisi en fonction de 3 critères : <ul style="list-style-type: none"><li>– l'état de préparation du patient,</li><li>– la pente de décroissance des lymphocytes T CD4,</li><li>– la valeur de la charge virale plasmatique.</li></ul>
3.	Lymphocytes T CD4 > 350/mm <sup>3</sup> <b>Mise sous traitement non recommandée.</b> Cependant, une charge virale plasmatique > 100 000 copies/ml peut constituer un argument en faveur de la mise en route d'un traitement antirétroviral.

TABLE 8.1 – Source : [1]. Quand débiter un traitement antirétroviral ?

---

a. On dira aussi marqueur "charge virale". Un marqueur biologique est une substance (cellules, hormones, molécules, ...) qui permet de prédire ou même de suivre l'évolution de certains phénomènes de l'organisme. Pour faire le lien avec l'automatique, on pourrait les voir comme les sorties mesurées qui permettent d'observer les états étudiés du système.

La modélisation mathématique de l'infection a été utilisée pour l'aide à la détection précoce – en milieu clinique – des échecs thérapeutiques des malades VIH/SIDA. Les patients étudiés sont des patients du Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nantes. Un protocole d'étude clinique (qu'on nommera EDV05 pour Étude de la Dynamique du VIH, 2005) entièrement dédié à cette thématique de recherche a donc été initié sous la promotion du CHU de Nantes. Nous avons donc contribué à la mise en place de cet essai clinique dans le but d'évaluer la faisabilité de ce projet de recherche. Nos objectifs ont été principalement axés sur la détection précoce des malades en échec thérapeutique. Il existe principalement 4 types d'échecs thérapeutiques ([2],[1]) : l'échec immunologique, virologique, biologique et clinique.

## 8.2 Les échecs thérapeutiques d'un point de vue clinique

D'un point de vue clinique,

- **l'échec immunologique** est défini lorsque le taux de CD4 du malade reste en dessous du seuil de 200 CD4/mm<sup>3</sup> et ce, après plus de 6 mois d'un traitement efficace (qui fait baisser la charge virale en dessous du seuil d'indéteçtabilité). Il traduit un système immunitaire affaibli qui est dans l'incapacité de rétablir les défenses immunitaires du malade.
- **l'échec virologique** est dû à une réplication persistante du VIH même sous traitement antirétroviral. Il est cliniquement défini lorsque la charge virale reste haute même sous traitement. Il traduit une mauvaise inhibition de la réplication virale ou une résistance du virus aux substances médicamenteuses utilisées. Les échecs virologiques peuvent être classés en 3 catégories ([1]) :
  - 1) l'échec virologique minime :  $CV < 5\,000$  copies/ml. La charge virale redevient positive alors qu'elle était en dessous du seuil d'indéteçtabilité;
  - 2) l'échec virologique modéré :  $5\,000 \text{ copies/ml} < CV < 30\,000 \text{ copies/ml}$ . La réplication virale devient plus importante;
  - 3) l'échec virologique majeur :  $CV > 30\,000 \text{ copies/ml}$ . La réplication virale est très importante.
- **l'échec biologique** ou encore immunovirologique est défini lorsqu'il y a conjointement échec virologique et immunologique.
- **l'échec clinique** est caractérisé par la manifestation clinique des maladies opportunistes. Cet échec est habituellement lié à l'échec biologique *i.e.* lorsque la charge virale est haute et le taux de CD4 est bas.

## 8.3 Les échecs thérapeutiques d'un point de vue mathématique

L'interprétation mathématique des phénomènes cliniques étudiés est une étape importante dans la mise en place de l'aide au diagnostic du malade. Ceci se fera au travers de critères mathématiques capables de les décrire. Pour être facilement utilisables, ces critères devront à la fois

- 1) être facile à mettre en oeuvre mathématiquement,
- 2) et être suffisamment prédicteurs des phénomènes qu'ils devront décrire.

Les principaux échecs thérapeutiques que nous avons étudiés sont l'échec immunologique et l'échec virologique. L'échec biologique étant une combinaison de ces deux échecs, son interprétation peut s'en déduire aisément. En ce qui concerne l'échec clinique, il est impossible à l'heure actuelle de le prédire ou de l'interpréter mathématiquement dans la mesure où ces maladies opportunistes ne sont pas prises en compte dans les modèles que nous étudions.

### 8.3.1 L'échec immunologique

D'un point de vue mathématique, l'échec immunologique peut être lié aux paramètres  $s$  et  $\delta$  ([15],[54],[55],[16]).

★ **Critère 1** : Le premier critère utilisé est le **potentiel immunitaire**  $\Lambda_{\max}$ . C'est le taux maximal de CD4+ qui peut être atteint lorsqu'un traitement 100% efficace est administré au malade. Il est obtenu en posant  $V = 0$  dans la première équation du modèle 3D. On a donc

$$\Lambda_{\max} = \frac{s}{\delta}. \quad (8.3.1)$$

Avec  $V = 0$ ,  $\frac{dT}{dt} = s - \delta T$  et donc  $T(t) = \left[T(0) - \frac{s}{\delta}\right] e^{-\delta t} + \frac{s}{\delta}$ . Le taux de CD4+ sains va croître exponentiellement jusqu'à atteindre l'état d'équilibre  $T(t \rightarrow \infty) = \Lambda_{\max} = \frac{s}{\delta}$ .

*L'échec immunologique sera donc détecté si  $\Lambda_{\max} < 200$  CD4/mm<sup>3</sup>. Dans ce cas, le traitement suivi, dans le meilleur des cas, ne sera jamais capable de faire remonter – en théorie – le taux de CD4+ au dessus du seuil critique de 200 CD4/mm<sup>3</sup>.*

★ **Critère 2** : En pratique, il est désirable d'atteindre le niveau critique  $\Lambda = 200$  CD4/mm<sup>3</sup> en un temps raisonnable si  $\Lambda_{\max} > 200$  CD4/mm<sup>3</sup>. Notons  $t_{\Lambda}$  le temps requis pour atteindre un taux  $\Lambda$  de CD4+ lorsqu'un traitement 100% efficace est administré au malade. On en déduit donc que

$$t_{\Lambda} = \frac{1}{\delta} \left[ -\log_e \left( 1 - \frac{\delta}{s} \Lambda \right) + \log_e \left( 1 - \frac{\delta}{s} T(0) \right) \right], \quad (8.3.2)$$

avec  $\Lambda < \frac{s}{\delta}$ ,  $T(0) < \frac{s}{\delta}$ .

*Si  $\Lambda_{\max} > 200$  CD4/mm<sup>3</sup>, le malade est diagnostiqué en échec immunologique lorsque  $t_{\Lambda=200} > 6$  mois.*

Pour conclure, on dira que le malade est en échec immunologique si au moins l'une des conditions suivantes est satisfaite :

- 1) soit  $\Lambda_{\max} < 200$  CD4/mm<sup>3</sup>,
- 2) soit  $\Lambda_{\max} \geq 200$  CD4/mm<sup>3</sup> avec  $t_{200} > 6$  mois.

### 8.3.2 L'échec virologique

Contrairement à l'échec immunologique, la prédiction de l'échec virologique est plus délicate et reste encore une barrière. Il s'agit ici de savoir si le traitement administré au malade est efficace ou pas, et le cas échéant, d'identifier les types



de substances qui s'avèrent être inefficaces. Les multithérapies antirétrovirales sont en effet composées d'un ensemble de substances médicamenteuses qui sont principalement constituées d'inhibiteurs de la transcriptase inverse (RTI<sup>b</sup> pour Reverse Transcriptase Inhibitors) et d'inhibiteurs de la protéase (PI pour Protease Inhibitors).

**Remarque 8.3.1** *On utilisera très souvent la nomenclature anglaise (RTI et PI) pour désigner ces inhibiteurs. En français, on parlera plutôt d'IP pour les inhibiteurs de la protéase, et de INTI (ou INNTI) pour les inhibiteurs nucléosidiques (ou non) de la transcriptase inverse.*

L'association de plusieurs substances permet d'améliorer l'efficacité globale de la thérapie tout en retardant l'apparition de la résistance virale. En cas d'échecs virologiques répétés, des tests de résistances virales sont alors effectués afin de déterminer les substances qui sont inefficaces. Une nouvelle combinaison d'antirétroviraux est alors proposée, si nécessaire, au malade pour faire baisser la charge virale. Cette nouvelle approche (mathématique) pourrait donc être d'une aide précieuse si elle permettait d'identifier, *via* la dynamique de l'infection, et sans procéder à des tests de résistances virales, quels sont les types de substances (RTI ou PI) inefficaces pour le malade. Ceci implique la mise en place d'un découplage de l'effet de ces traitements sur les paramètres des modèles.

Les principaux paramètres liés à l'efficacité de ces substances antirétrovirales sont

- $k$ , le taux de production quotidienne de nouveaux virions et
- $\beta$ , l'infectivité du virus.

Ces paramètres caractérisent la capacité du virus à se répliquer. Par conséquent, ils sont l'image même de l'efficacité du traitement administré au malade. Toutefois, les études menées jusqu'à aujourd'hui ne nous permettent pas de dire *avec certitude* s'il est possible, cliniquement, de prédire l'échec virologique *via*  $k$  et  $\beta$ . L'étude du découplage de l'effet des RTI et PI sur  $k$  et  $\beta$  ne nous a pas permis non plus de montrer sa faisabilité.

### 8.3.3 Description du protocole d'étude clinique EDV05

L'essai clinique EDV05 initié au CHU de Nantes est une étude unique en son genre et a été spécialement défini pour évaluer la faisabilité de cette nouvelle approche pour la prédiction de l'évolution *in vivo* de l'infection VIH. La première partie de l'essai a débuté au mois de mars 2005. Elle s'est déroulée sur 9 mois (dont 6 mois de recrutement et 3 mois de suivi des patients) et a inclus 6 patients (2 Femmes et 4 Hommes).

Afin de se placer dans les meilleures conditions de travail, ces patients devaient satisfaire des conditions strictes pour être inclus dans cet essai. Les prélèvements sanguins et l'échantillonnage des données ont aussi été soumis à des contraintes.

#### 8.3.3-a Critères d'inclusion dans l'essai

---

b. Pour être précis, il existe 2 classes de RTI : les inhibiteurs nucléosidiques (NRTI) et les inhibiteurs non nucléosidiques (nNRTI) de la transcriptase inverse

Pour être inclus dans l'essai, les patients devaient principalement satisfaire les critères suivants :

1. être âgés d'au moins 18 ans,
2. être infectés par les types de virus VIH-1 ou VIH-2 et être dans un état qui nécessite l'initiation d'un traitement antirétroviral,
3. être naïfs de tout traitement antirétroviral au début de l'étude (jour  $J_0$ ) *i.e.* n'avoir jamais reçu d'antirétroviraux auparavant,
4. ne pas avoir eu de co-infection du type VHB<sup>c</sup> ou VHC<sup>d</sup> dans les 6 mois précédant le jour  $J_0$  de l'étude.

La validation de la 3<sup>e</sup> condition permet de nous assurer que les patients étudiés ne sont pas des patients qui ont suivi plusieurs lignes de traitements avant l'essai. Ceci exclut les cas difficiles des patients présentant plusieurs cas de résistances virales. La condition 4 exclut toute co-infection de type hépatique puisque ceci n'est pas pris en compte dans les modèles utilisés.

Tous les patients ont reçu un traitement antirétroviral (pas nécessairement le même) au début de l'étude. Le jour  $J_0$  n'est pas nécessairement le même pour tous les patients. La Table 8.2 présente les 6 patients inclus dans l'essai. Les données de ces patients et leurs paramètres estimés sont présentés et détaillés dans l'Annexe C.

ID Patient	Jour $J_0$	Année de naissance (âge)
01xxxx	14 mars 2005	1956 (49 ans)
02xxxx	14 mars 2005	1967 (38 ans)
03xxxx	22 mars 2005	1962 (43 ans)
04xxxx	22 mars 2005	1964 (41 ans)
05xxxx	04 avril 2005	1967 (38 ans)
06xxxx	02 mai 2005	1970 (35 ans)

TABLE 8.2 – Description des 6 patients inclus dans l'étude EDV05. L'âge moyen était égal à 39.8 ans. Le jour  $J_0$  marque le jour du 1<sup>er</sup> prélèvement sanguin pour le patient. Les données de ces patients et leurs paramètres estimés sont présentés dans l'Annexe C.

### 8.3.3-b Déroulement de l'essai, échantillonnage des données

L'analyse de l'identifiabilité des modèles dynamiques de l'infection VIH a montré que le meilleur moment pour l'identification des paramètres est le régime transitoire des dynamiques de l'infection, au moment où les dynamiques varient le plus. Par exemple, si la charge virale reste constante (ou est quasi-stationnaire), les données seront trop pauvres en information pour que l'identification puisse se faire correctement.

Dans la mesure où les patients de cette étude sont naïfs de tout traitement (avec une charge virale stabilisée et absence de résistance virale), on assistera donc à une décroissance exponentielle de la virémie dans les premières semaines suivant l'initiation du traitement. La virémie tendra ensuite à se stabiliser en dessous de

c. Virus de l'Hépatite B

d. Virus de l'Hépatite C

son seuil d'indétectabilité. Par conséquent, des prélèvements rapprochés seront effectués durant les premières semaines de l'essai (pendant la phase transitoire de la dynamique de la charge virale). Ils seront de plus en plus espacés durant les semaines qui suivront.

La Figure 8.1 et la Table 8.3 présentent la planification des prélèvements effectués. Seuls la charge virale, le taux de CD4+ et le taux de CD8+ seront mesurés

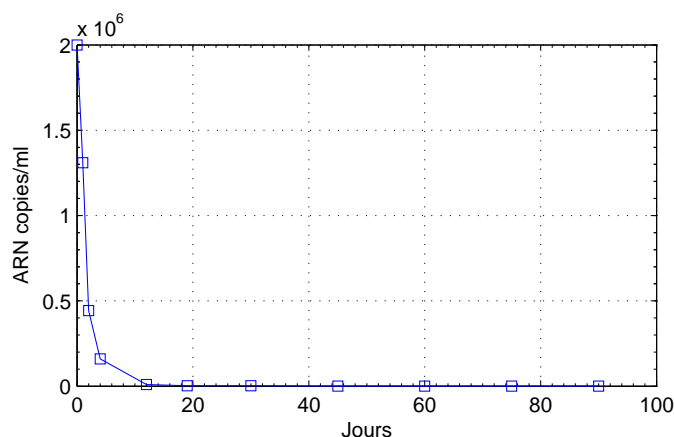


FIGURE 8.1 – L'échantillonnage des données est programmé de sorte à avoir des mesures rapprochées pendant le stade transitoire de la charge virale. 4 prélèvements sont effectués dans la première semaine de l'essai. Les prélèvements sont ensuite de plus en plus espacés dans le temps.

Prélèvement	Jour du prélèvement
1	$J_0$
2	$J_1$
3	$J_2$
4	$J_4$ (ou $J_6$ )
5	$J_{12}(\pm 2 \text{ jours})$
6	$J_{19}(\pm 2 \text{ jours})$
7	$J_{30}(\pm 2 \text{ jours})$
8	$J_{45}(\pm 2 \text{ jours})$
9	$J_{60}(\pm 2 \text{ jours})$
10	$J_{75}(\pm 2 \text{ jours})$
11	$J_{90}(\pm 2 \text{ jours})$

TABLE 8.3 – Planning des mesures durant l'essai clinique. Le jour  $J_0$  correspond au jour du premier prélèvement sanguin pour le patient. Le jour  $J_i$  est égal à  $J_0 + i$ .

à partir de ces 11 prélèvements sanguins.

### 8.3.3-c Mesure de la charge virale

Afin de réduire la variabilité intra-individuelle de 0.2 log admise cliniquement, les prélèvements sanguins seront aliquotés et conservés à  $-80^\circ\text{C}$ , jusqu'à la fin de l'étude, afin de mesurer la charge virale selon la même technique : Roche Taqman 48<sup>TM</sup> évaluant un seuil  $< 50$  copies/ml.

### 8.3.4 Résultats de l'étude clinique EDV05, l'aide au diagnostic

Les critères mathématiques définis pour caractériser les échecs immunologique et virologique ont été initialement appliqués à des données cliniques de patients anciennement infectés qui sont suivis depuis le début des années 90 au CHU de Nantes ([15]). Cette première approche nous a permis de mettre en évidence une bonne corrélation entre ces critères et les phénomènes cliniques qu'ils caractérisent.

#### 8.3.4-a Prédiction de l'échec immunologique

L'étude clinique EDV05 nous a permis d'évaluer le caractère prédictif des critères  $\Lambda_{\max}$  et  $t_{\Lambda}$  utilisés (dans [15]) pour caractériser l'échec immunologique chez les patients infectés par le VIH. Le potentiel immunitaire  $\Lambda_{\max}$  a été calculé pour chaque patient tout au long du suivi clinique, *i.e.* au 7<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup>, 10<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> prélèvement. Les Tables 8.4 et 8.5 présentent les résultats d'estimations obtenus des 6 patients de l'essai clinique.

▷ Patient : 01xxxx

Éch.	6 (J <sub>21</sub> )	7 (J <sub>28</sub> )	8 (J <sub>45</sub> )	9 (J <sub>60</sub> )	10 (J <sub>74</sub> )	11 (J <sub>91</sub> )	moy.±e-type	$\rho$
$s$	6.46	4.61	4.33	5.29	5.40	5.62	5.28±0.76	14.3%
$\delta$	1.07e-2	1.24e-2	1.39e-2	1.18e-2	9.49e-3	1.15e-2	1.16e-2±1.50e-3	12.9%
$\Lambda_{\max}$	603.74	371.77	311.51	448.31	569.02	488.70	465.51±112.39	24.1%

▷ Patient : 02xxxx

Éch.	6 (J <sub>18</sub> )	7 (J <sub>32</sub> )	8 (J <sub>49</sub> )	9 (J <sub>60</sub> )	10 (J <sub>74</sub> )	11 (J <sub>92</sub> )	moy.±e-type	$\rho$
$s$	8.52	7.76	7.66	7.18	6.83	6.37	7.39±0.76	10.3%
$\delta$	7.86e-3	1.01e-2	9.93e-3	1.00e-2	9.88e-3	1.10e-2	9.80e-3±1.03e-3	10.6%
$\Lambda_{\max}$	1084.00	768.32	771.40	718.00	691.30	579.09	768.68±169.66	22.0%

▷ Patient : 04xxxx

Éch.	6 (J <sub>20</sub> )	7 (J <sub>27</sub> )	8 (J <sub>48</sub> )	9 (J <sub>62</sub> )	10 (J <sub>79</sub> )	11 (J <sub>90</sub> )	moy.±e-type	$\rho$
$s$	5.35	4.59	4.83	5.56	5.36	3.98	4.95±0.60	12.1%
$\delta$	1.16e-2	1.30e-2	1.15e-2	1.21e-2	1.25e-2	1.32e-2	1.23e-2±7.08e-4	5.8%
$\Lambda_{\max}$	461.21	353.08	420.00	459.50	428.80	301.52	404.02±63.75	15.8%

▷ Patient : 05xxxx

Éch.	6 (J <sub>18</sub> )	7 (J <sub>32</sub> )	8 (J <sub>44</sub> )	9 (J <sub>64</sub> )	10 (J <sub>74</sub> )	11 (J <sub>91</sub> )	moy.±e-type	$\rho$
$s$	5.72	5.54	4.12	4.15	4.46	4.37	4.73±0.71	15.1%
$\delta$	9.75e-3	1.02e-2	1.18e-2	1.07e-2	1.10e-2	1.06e-2	1.07e-2±7.01e-4	6.6%
$\Lambda_{\max}$	586.67	543.14	349.15	387.85	405.45	412.26	447.42±94.61	21.1%

▷ Patient : 06xxxx

Éch.	6 (J <sub>21</sub> )	7 (J <sub>31</sub> )	8 (J <sub>44</sub> )	9 (J <sub>59</sub> )	10 (J <sub>74</sub> )	11 (J <sub>92</sub> )	moy.±e-type	$\rho$
$s$	4.51	4.49	5.27	5.48	4.53	5.19	4.91±0.45	9.2%
$\delta$	1.21e-2	1.08e-2	8.53e-3	7.91e-3	1.05e-2	9.04e-3	9.81e-3±1.58e-3	16.1%
$\Lambda_{\max}$	372.73	415.74	617.82	692.79	431.43	574.12	517.44±128.62	24.9%

TABLE 8.4 – PATIENTS SANS ÉCHEC IMMUNOLOGIQUE. Paramètres  $s$ ,  $\delta$  calculés avec le MODÈLE 3D + prolifération. Les estimations sont faites successivement aux 6<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup>, ..., et 11<sup>e</sup> prélèvements de sang. 'e-type' est l'écart type associé à la moyenne des paramètres estimés aux différents échantillons.  $\rho$  est le taux variation (en %) des paramètres dans le temps.

On supposera que la durée de l'étude (3 mois) est trop courte pour que les paramètres du système immunitaire des patients aient pu évoluer de manière si-

▷ Patient : 03xxxx

Éch.	6 (J <sub>21</sub> )	7 (J <sub>30</sub> )	8 (J <sub>45</sub> )	9 (J <sub>62</sub> )	10 (J <sub>76</sub> )	11 (J <sub>91</sub> )	moy.±e-type	$\rho$
$s$	2.14	1.22	1.19	0.47	1.06	0.54	1.10±0.60	54.4%
$\delta$	1.46e-2	1.64e-2	1.53e-2	1.64e-2	1.59e-2	1.53e-2	1.56e-2±7.12e-4	4.5%
$\Lambda_{\max}$	146.58	74.39	77.78	28.66	66.67	35.29	71.56±42.08	58.8%

TABLE 8.5 – PATIENT EN ÉCHEC IMMUNOLOGIQUE. Paramètres  $s$ ,  $\delta$  estimés avec le MODÈLE 3D + prolifération. Au 6<sup>e</sup> échantillon (à J<sub>21</sub>), le potentiel immunitaire ( $\Lambda_{\max} = 146.58/\text{mm}^3$ ) calculé prédit un échec immunologique pour le patient 03. Cette prédiction est confirmée à M<sub>1</sub> (après le 7<sup>e</sup> échantillon).

*gnificative durant l'étude.* Les estimations faites aux différents échantillons sont donc des estimations du même état immunitaire du malade.

Ces résultats ([54], [55]) montrent que le patient 03 révèle un échec immunologique à J<sub>21</sub> avec un potentiel immunitaire  $\Lambda_{\max} = 146.58 < 200/\text{mm}^3$ . Ce diagnostic est confirmé à J<sub>30</sub> avec  $\Lambda_{\max} = 74.39 \ll 200/\text{mm}^3$  qui est cette fois 6 fois inférieur à la moyenne de la cohorte. Cet échec a été cliniquement confirmé à M<sub>3</sub> (après les 3 mois de suivi) par les médecins du CHU de Nantes. Aucun échec immunologique n'a été prédit pour les 5 autres patients de l'essai et il n'a pas eu lieu en fin d'essai pour ces patients.

Les taux de variation  $\rho = \frac{\text{e-type}}{\text{moyenne}} \times 100\%$  (estimés en moyenne à 19.3% pour  $s$  et 9.4% pour  $\delta$ ) révèlent une bonne stabilité des estimations des paramètres  $s$  et  $\delta$  lorsqu'ils sont successivement effectués aux 6<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup>, ..., et 11<sup>e</sup> échantillons. Ceci traduit un bon facteur de prédiction de la méthode.

Pour finir, notons que ces paramètres  $s$  et  $\delta$  ont aussi été calculés dans le cas du modèle 4Dctl (voir Table 8.6). Les résultats obtenus pour ce modèle ne diffèrent pas significativement de ceux obtenus dans le cas du modèle 3D. Les conclusions émises (pour ces 2 paramètres) dans le cas du modèle 3D restent vraies pour le modèle 4Dctl. Le cas du modèle 5Dctl n'a pas été étudié. Cependant, compte tenu du fait que les estimations des paramètres immunologiques sont très stables, ils devraient être aussi valables pour le modèle 5Dctl. Ce résultat reste à confirmer.

▷ Patient : 01xxxx

Éch.	6 (J <sub>21</sub> )	7 (J <sub>28</sub> )	8 (J <sub>45</sub> )	9 (J <sub>60</sub> )	10 (J <sub>74</sub> )	11 (J <sub>91</sub> )	moy.±e-type	$\rho$
$s$	4.92	3.87	3.78	4.08	4.78	5.24	4.58±0.58	12.7%
$\delta$	9.86e-3	1.08e-2	1.14e-2	9.93e-3	8.25e-3	8.45e-3	9.78e-3±1.25e-3	12.8%
$\Lambda_{\max}$	498.58	358.27	331.77	411.51	578.87	620.25	466.54±118.48	25.4%

▷ Patient : 02xxxx

Éch.	6 (J <sub>18</sub> )	7 (J <sub>32</sub> )	8 (J <sub>49</sub> )	9 (J <sub>60</sub> )	10 (J <sub>74</sub> )	11 (J <sub>92</sub> )	moy.±e-type	$\rho$
$s$	7.76	8.81	7.75	7.71	7.76	7.64	7.91±0.45	5.64%
$\delta$	8.02e-3	9.45e-3	8.36e-3	8.84e-3	9.57e-3	1.02e-2	9.07e-3±8.16e-4	9.0%
$\Lambda_{\max}$	967.91	932.60	927.83	871.63	810.74	749.60	876.72±88.17	9.5%

▷ Patient : 04xxxx

Éch.	6 (J <sub>18</sub> )	7 (J <sub>32</sub> )	8 (J <sub>44</sub> )	9 (J <sub>64</sub> )	10 (J <sub>74</sub> )	11 (J <sub>91</sub> )	moy.±e-type	$\rho$
$s$	5.24	5.88	5.36	4.86	4.73	4.27	5.06±0.56	11.1%
$\delta$	1.01e-2	9.45e-3	9.77e-3	1.01e-2	1.11e-2	1.10e-2	1.03e-2±6.63e-4	6.5%
$\Lambda_{\max}$	517.47	543.14	349.15	387.85	405.45	412.26	435.89±76.78	17.6%

▷ Patient : 05xxxx

Éch.	6 (J <sub>21</sub> )	7 (J <sub>31</sub> )	8 (J <sub>44</sub> )	9 (J <sub>59</sub> )	10 (J <sub>74</sub> )	11 (J <sub>92</sub> )	moy.±e-type	$\rho$
$s$	5.78	5.02	4.22	4.66	4.44	4.38	4.75±0.58	12.1%
$\delta$	9.06e-3	9.77e-3	1.18e-2	9.19e-3	8.46e-3	8.54e-3	9.47e-3±1.24e-3	13.1%
$\Lambda_{\max}$	637.64	514.13	357.95	507.48	524.63	512.98	509.13±89.05	17.5%

▷ Patient : 06xxxx

Éch.	6 (J <sub>21</sub> )	7 (J <sub>31</sub> )	8 (J <sub>44</sub> )	9 (J <sub>59</sub> )	10 (J <sub>74</sub> )	11 (J <sub>92</sub> )	moy.±e-type	$\rho$
$s$	3.73	4.19	5.77	5.36	5.32	5.53	4.98±0.82	16.48%
$\delta$	1.03e-2	1.04e-2	9.02e-3	7.00e-3	8.58e-3	8.26e-3	8.93e-3±1.29e-3	14.5%
$\Lambda_{\max}$	361.19	402.65	639.83	765.26	620.37	669.56	576.48±159.25	27.6%

▷ Patient : 03xxxx

Éch.	6 (J <sub>20</sub> )	7 (J <sub>27</sub> )	8 (J <sub>48</sub> )	9 (J <sub>62</sub> )	10 (J <sub>79</sub> )	11 (J <sub>90</sub> )	moy.±e-type	$\rho$
$s$	2.18	1.58	1.34	1.00	1.67	1.17	1.49±0.42	28.2%
$\delta$	1.37e-2	1.48e-2	1.55e-2	1.48e-2	1.38e-2	1.57e-2	1.47e-2±8.33e-4	5.7%
$\Lambda_{\max}$	158.99	106.26	86.82	67.66	120.42	74.45	102.43±33.98	33.2%

TABLE 8.6 – PARAMÈTRES DES 6 PATIENTS. Ces paramètres sont calculés avec le MODÈLE 4DCTL + prolifération.

### 8.3.4-b Prédiction de l'échec virologique

La prédiction de l'échec virologique ne peut pas être étudiée avec les patients de ce protocole. Tous les patients réagissent bien aux traitements qu'ils ont suivi et on assiste à une bonne inhibition de la réplication virale. En moyenne la charge virale perd plus de 90% de sa valeur initiale en moins de 10 jours de traitement. La Figure 8.2 présente les dynamiques des charges virales des 6 patients. Tous les paramètres et données des patients sont détaillés dans l'Annexe C.

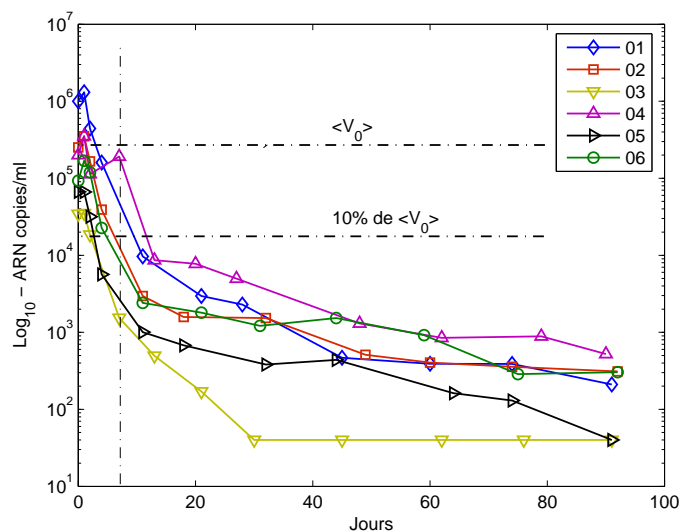


FIGURE 8.2 – CHARGES VIRALES DES 6 PATIENTS DU PROTOCOLE EDV05. Voir Annexe C pour plus de détails.  $\langle V_0 \rangle$  est la moyenne des charges virales initiales des patients de la cohorte. En moyenne, la charge virale perd plus de 90% de sa valeur en seulement 10 jours de traitement.

## 8.4 Conclusion

L'étude présentée dans ce chapitre a permis de démontrer la faisabilité de l'utilisation des outils mathématiques pour l'aide au diagnostic précoce des patients en échecs thérapeutiques. Le principe a été appliqué sur des patients naïfs de tout traitement. Une validation de la technique sur des cas de patients ayant subi plusieurs lignes de traitements s'impose donc. Cette étude est en cours, à l'heure actuelle, dans la 2<sup>e</sup> partie du protocole EDV05. Les conclusions obtenues par l'identification des paramètres immunologiques du modèle 3D sont corroborées par le modèle 4D.

Quatrième partie

Commande optimale de l'infection





## Chapitre 9

# Sur la commande optimale de l'infection VIH

### 9.1 Introduction

Aujourd'hui, la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH n'est pas une tâche facile et les patients se voient proposer à vie des traitements anti-viraux lourds (avec des effets secondaires sévères [1]) et très coûteux<sup>a</sup>.

L'étude de la commande optimale de la dynamique de l'infection VIH vise à trouver des stratégies de traitement dans le but d'optimiser les traitements et d'améliorer la prise en charge thérapeutique du malade. Ceci se traduira par le calcul de stratégies de traitements qui permettent d'avoir une inhibition maximale de la charge virale avec les doses de médicaments les plus faibles possibles

Il existe plusieurs contributions sur cette problématique. ([23], [22], [13], [56], [57], [58], [14], [21], [20], ...). Par exemple, dans [13], l'évolution de la commandabilité de l'infection au cours du temps est étudiée afin de déterminer le meilleur moment pour initier le traitement. Dans [14] et [21], des stratégies de commande par *interruptions de traitements* (STI<sup>b</sup>.) sont explorées afin de calculer les meilleurs périodes de temps avec (ON) et sans (OFF) traitement qui permettent de faire chuter et maintenir la virémie en dessous de son seuil d'indéteçtabilité. Enfin, dans [20], une stratégie de commande de l'infection incluant les CD8 vise elle, à utiliser le pouvoir cytotoxique des CTL afin de mettre le malade dans un état dit *non-progressor à long terme* (LTNP<sup>c</sup>).

Nous présenterons ici la linéarisation exacte du modèle 3D sans terme de prolifération ([59]). Nous montrerons comment ce modèle peut être appliqué de manière simple à la commande optimale de l'infection VIH avec suivi de trajectoire. Nos contributions ([58]) montrent que la charge virale peut être contrôlée (*conformément aux recommandations cliniques usuelles* : [1], [60]) via le modèle 3D.

Ces résultats théoriques ont ensuite été appliqués au cas du patient 97.

---

a. En 2004, le prix moyen (TTC) d'un traitement mensuel par des ARV a été estimé ([1]) en France entre 64€ pour le Norvir® et 752€ pour le Trizivir® (Trizivir = ABC + AZT + 3TC).

b. Strategy of Treatment Interruption : stratégie de traitement qui se définit par une alternance de périodes avec (ON) et sans (OFF) traitement afin de réduire l'exposition du malade aux ARV

c. Long-Term Non-Progressor. L'infection est maîtrisée par le système immunitaire (il y a auto-immunisation) et le patient ne progresse jamais vers la phase sida.

Notons qu'ici, une possibilité de pilotage optimal de l'infection est explorée (grâce aux outils de l'automatique linéaire) à partir du linéarisé exact du modèle non-linéaire 3D. Ce travail se distingue de toutes les autres approches qui existent dans la littérature sur la commande de l'infection ([23], [22], [13], [14], ...) en ce sens où

- nous travaillons sur un modèle linéaire pour établir la loi de commande optimale.
- les résultats théoriques obtenus ont été appliqués sur les paramètres estimés d'un vrai patient.

## 9.2 Linéarisation et commande optimale du modèle 3D

Les principales substances médicamenteuses utilisées cliniquement contre l'infection sont l'inhibiteur de la transcriptase inverse (RTI) et l'inhibiteur de la protéase (PI). L'action de ces substances se modélise de manière simple à travers la commande  $u$  sur le modèle 3D.

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - (1 - u)\beta TV + rT \frac{V}{K+V}, \\ \dot{T}^* &= (1 - u)\beta TV - \mu T^*, \\ \dot{V} &= kT^* - cV. \end{cases} \quad (9.2.1)$$

L'administration du traitement  $u$  entraîne une inhibition de l'infectivité  $\beta$  du virus. Les cellules déjà infectées continuent donc de produire de nouveaux virions jusqu'à ce qu'elles meurent de mort naturelle. En effet, les RTIs et PIs ne détruisent pas les cellules infectées mais inhibent la production de nouveaux virions en perturbant respectivement le stade 3 et le stade 6 du cycle de vie du virus (voir section 2.1, page 9). Le traitement (cocktail de RTIs et/ou PIs) sera donc dit 100% efficace si  $u = 1$  (inhibition totale) et totalement inefficace si  $u = 0$ . La commande  $u$  devra donc être contrainte dans l'intervalle  $[0, 1]$ .

**Remarque 9.2.1** *Même s'il existe plusieurs contributions sur la commande des modèles VIH ([22], [56], [14], [20],...), la modélisation mathématique des actions des médicaments reste encore un problème ouvert. En effet, même si on considère ici (et c'est le cas en général) que des doses maximales de médicaments correspondent à  $u = 1$  (inhibition totale de l'infection), cette hypothèse est loin d'être exacte. La résistance virale (non modélisée ici) peut, par exemple, rendre un médicament totalement inefficace au bout de quelques mois (indépendamment des doses administrées).*

### 9.2.1 Linéarisation du modèle 3D

La linéarisation du modèle 3D présentée ici a été étudiée dans [59]. Le système à commander peut s'écrire sous la forme

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) + g(x)u, \\ y &= h(x). \end{aligned} \quad (9.2.2)$$

Le but de la linéarisation par bouclage sur l'état est de trouver une commande linéarisante  $u$  telle que

$$\begin{aligned} u &= \alpha(x) + \gamma(x)w \\ \dot{z} &= Az + Bw \end{aligned} \quad (9.2.3)$$

telle que la paire  $(A, B)$  soit commandable, avec

$$z = P(x),$$

$P$  étant un difféomorphisme de  $\mathbb{R}^n$  vers  $\mathbb{R}^n$  et  $\gamma(x)$  inversible.

**Définition 9.2.1 (accessibilité)** *Le système est dit accessible (contrôlable) s'il existe  $k > 0$  tel que pour tout  $i \geq k$ ,  $\mathcal{H}_i = \{0\}$ , avec*

$$\mathcal{H}_1 = \text{vect}\{dx_i, 0 \leq i \leq n\}, \quad (9.2.4)$$

$$\mathcal{H}_2 = \text{vect}\{\omega \in \mathcal{H}_1, \omega g = 0, \}, \quad (9.2.5)$$

$$\mathcal{H}_k = \text{vect}\{\omega \in \mathcal{H}_{k-1}, \dot{\omega} \in \mathcal{H}_{k-1}\}. \quad (9.2.6)$$

*Si en plus tous les  $\mathcal{H}_k$  sont intégrables, alors la relation entrée/état du système (9.2.2) peut être entièrement linéarisée par bouclage sur l'état ([12]).*

Dans la suite de l'exposé, on va supposer que le terme de prolifération  $p(T, V) = 0$ . Dans ce cas le modèle 3D est le suivant :

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \delta T - (1 - u)\beta TV, \\ \dot{T}^* &= (1 - u)\beta TV - \mu T^*, \\ \dot{V} &= kT^* - cV. \end{cases} \quad (9.2.7)$$

On a donc

$$\mathcal{H}_1 = \text{vect}\{dT, dT^*, dV\}, \quad (9.2.8)$$

$$\mathcal{H}_2 = \text{vect}\{d(T + T^*), dV\}, \quad (9.2.9)$$

$$\mathcal{H}_3 = \text{vect}\{kd(T + T^*) + (\mu - \delta)dV\}, \quad (9.2.10)$$

$$\mathcal{H}_4 = 0. \quad (9.2.11)$$

Les  $\mathcal{H}_k$  étant intégrables, le système peut donc être entièrement linéarisé.

Soit

$$1 - u = \frac{w}{\beta TV}, \quad (9.2.12)$$

et

$$z = \left[ T - \frac{s}{\delta}, \quad T^*, \quad V \right]^T. \quad (9.2.13)$$

On a donc

$$\begin{cases} \dot{z} = Az + Bw, \\ y = Cz, \end{cases} \quad (9.2.14)$$

avec

$$A = \begin{bmatrix} -\delta & 0 & 0 \\ 0 & -\mu & 0 \\ 0 & k & -c \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} -1 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix}, C = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (9.2.15)$$

**Remarque 9.2.2** *L'hypothèse  $p(T, V) = 0$  permet de résoudre le problème de linéarisation de manière aisée. Cependant, cette prolifération pourra être modélisée dans le modèle linéaire*

- soit en l'approximant par un terme constant :  $p(T, V) \sim p = \text{cste}$ . Dans ce cas,  $\dot{T} = (s+p) - \delta T - \beta TV$ . Par conséquent, son linéarisé est  $\dot{z}_1 = -\delta z_1 - w$ , avec  $z_1 = T - \frac{s+p}{\delta}$ .
- soit en l'approximant (de manière plus réaliste) par un terme  $pT$  avec  $p = \text{cste}$ . Dans ce cas,  $p \sim r \frac{V}{K+V}$  et donc  $\dot{T} = s - (\delta - p)T - \beta TV$ . Cette fois, le linéarisé devient  $\dot{z}_1 = -(\delta - p)z_1 - w$  avec  $z_1 = T - \frac{s}{\delta - p}$ .

### 9.2.2 Commande de la dynamique de l'infection avec suivi de trajectoire

Selon les recommandations cliniques usuelles ([57],[60]), le traitement proposé au patient doit pouvoir

- 1) faire baisser la charge virale d'un facteur 10 (90% de sa valeur) en 2 à 8 semaines (56 jours maximum) de traitement et,
- 2) arriver à la faire passer en dessous du seuil d'indéfectabilité (50 copies/ml) après 6 mois de traitement.

**Remarque 9.2.3** *Nous travaillerons avec ces recommandations cliniques qui sont les normes aux USA ([60]). Elles restent compatibles avec les recommandations en France ([1]). En France, il est recommandé que la charge virale baisse d'un facteur 10 en 1 mois de traitement et qu'elle devienne indétectable après 3 à 6 mois au maximum de traitement.*

On considérera ici que le seuil d'indéfectabilité de la charge virale est atteint (50 copies/ml) si la charge virale atteint 52.5 copies/ml (se situe à 5% de 50 copies/ml).

Pour satisfaire ces recommandations, nous chercherons donc la commande  $w$  qui fait baisser de manière optimale la charge virale et qui assure un suivi de trajectoire à 50 copies/ml.

La commande qui fait baisser de manière optimale (le plus vite possible) la charge virale est aussi la commande qui minimise le critère

$$J(z, w) = \int_0^\infty (z^T Q z + w^T R w) dt, \quad (9.2.16)$$

avec  $Q > 0$ ,  $R > 0$  des matrices de pondération. Minimiser  $J(z, w)$  revient à minimiser  $z$  et  $w$ , et donc maximiser  $u$ . Ceci suggère une efficacité maximale ( $z$  petit) du traitement. En effet,

$$\text{si } z \rightarrow 0 \text{ alors } \begin{cases} T & \rightarrow \frac{s}{\delta}, \\ T^* & \rightarrow 0, \\ v & \rightarrow 0. \end{cases} \quad (9.2.17)$$

Le suivi de trajectoire est assuré en introduisant le problème standard.

### 9.2.3 Problème standard (problème de régulation avec stabilité interne)

Le problème standard ([61], [62]) se définit comme suit

**Définition 9.2.2 (problème standard)** Soit  $\dot{r} = 0$  la consigne à suivre. Si on considère le système étendu (modèle standard)

$$\begin{bmatrix} \dot{z} \\ \dot{r} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_{11} & 0_{3 \times 1} \\ 0_{1 \times 3} & A_{22} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} z \\ r \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} B_1 \\ 0_{1 \times 1} \end{bmatrix} w \quad (9.2.18)$$

$$e = \begin{bmatrix} C_{e1} & C_{e2} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} z \\ r \end{bmatrix} = r - v \quad (9.2.19)$$

$$y = \begin{bmatrix} C_{y1} & 0_{1 \times 1} \\ 0_{1 \times 3} & C_{y2} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} z \\ r \end{bmatrix} \quad (9.2.20)$$

avec

- i)  $\left( \begin{bmatrix} C_{e1} & C_{e2} \\ C_{y1} & 0_{1 \times 1} \\ 0_{1 \times 3} & C_{y2} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} A_{11} & 0_{3 \times 1} \\ 0_{1 \times 3} & A_{22} \end{bmatrix} \right)$  observable,
- ii)  $\left( \begin{bmatrix} C_{y1} & 0_{1 \times 1} \\ 0_{1 \times 3} & C_{y2} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} A_{11} & 0_{3 \times 1} \\ 0_{1 \times 3} & A_{22} \end{bmatrix} \right)$  détectable,
- iii)  $(A_{11}, B_1)$  stabilisable,

peut-on trouver un régulateur  $F$ , avec  $w = F \cdot [z \ r]^T$ , tel que

- $\lim_{t \rightarrow \infty} e(t) = 0$  pour toute condition initiale choisie,
- et la boucle définie par le système et le régulateur soit stable ?

La réponse est "oui", moyennant certaines conditions.

En effet, le problème standard admet une solution si et seulement si il existe des matrices  $T_a, F_a$  telles que

$$\begin{cases} -A_{11}T_a + T_a A_{22} = -B_1 F_a, \\ -C_{e1}T_a + C_{e2} = 0. \end{cases} \quad (9.2.21)$$

Dans ce cas, le régulateur  $F$  est du type

$$F = [F_1, \ F_1 T_a + F_a], \quad (9.2.22)$$

avec  $F_1$  tel que  $(A_{11} + B_1 F_1) < 0$ .

Pour que  $(A_{11} + B_1 F_1) < 0$ , on choisit  $F_1$  tel que  $J(x, w)$  soit minimal. Par conséquent,  $F_1$  stabilise<sup>d</sup> la paire  $(A_{11}, B_1)$  et nous permet d'avoir la commande optimale  $\hat{w}$  souhaitée. On a donc

$$\hat{w} = F_1 z, \quad (9.2.23)$$

avec  $F_1 = -R^{-1} B_1^T X$  et  $X$  solution de l'Equation Algébrique de Riccati sur un horizon infini

$$A_{11}^T X + X A_{11} - X B_1 R^{-1} B_1^T X + Q = 0. \quad (9.2.24)$$

*Choix des pondérations  $R$  et  $Q$*  : On choisira  $R = 1$  et  $Q = [T_c W_c(T_c)]^{-1}$  avec  $W_c(T_c)$ , le grammien de commandabilité<sup>e</sup> du système sur l'horizon de commande  $T_c > 0$ . Ce choix de  $Q$  nous assure, en général, des valeurs propres pour  $(A_{11} + B_1 F_1)$  inférieures à  $-\frac{1}{T_c}$ .

d.  $F_1$  sera tel que le système reste stable car  $(A_{11}, B_1)$  est à l'origine naturellement stable. C'est ce régulateur qui fixera donc la dynamique du système bouclé.

e. L'expression du grammien de commandabilité sur l'horizon  $T_c$  est  $W_c(T_c) = \int_0^{T_c} \exp(A_{11}\tau) B_1 B_1^T \exp(A_{11}^T \tau) d\tau$ .  $W_c(T_c)$  n'est inversible que si la paire  $(A_{11}, B_1)$  est commandable.

### 9.2.4 Application au modèle 3D

Appliqué au modèle 3D linéarisé 9.2.14, le problème standard se construit avec,

$$\begin{aligned} A_{11} &= A; \quad A_{22} = 0; \quad B_1 = B; \\ C_{e1} &= [0 \quad 0 \quad -1], \quad C_{e2} = 1; \\ C_{y1} &= \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad C_{y2} = 1. \end{aligned}$$

La solution au système d'équations (9.2.21) est

$$\begin{cases} T_a = \begin{bmatrix} \frac{\mu c}{k\delta} & -\frac{c}{k} & -1 \end{bmatrix}^T, \\ F_a = \frac{\mu c}{k}. \end{cases} \quad (9.2.25)$$

#### 9.2.4-a Application à un cas théorique

La Figure 9.1 représente l'évolution de l'infection avec  $s = 7$ ,  $\delta = 0.007$ ,  $\beta = 3e - 7$ ,  $\mu = 0.05$ ,  $k = 200$ ,  $c = 0.3$ ,  $u = 0$ . Ces paramètres nous placent dans le cas réaliste où la charge virale  $\sim 1e+05$  copies/ml et la charge en CD4  $\sim 200$  CD4/mm<sup>3</sup> à l'équilibre. Le gain  $F$  qui permet de valider le cahier des charges est  $F = [2.0e-06; -4.0e-06; 2.5e-09; 7.5e-05]$ , avec  $T_c = 5e5$  et  $r = 50$  copies/ml.

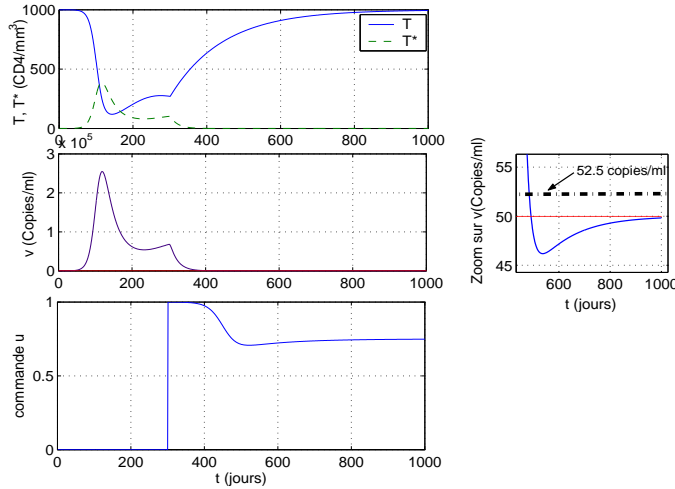


FIGURE 9.1 – Le traitement est administré à partir de  $t = 300j$ . La charge virale passe en dessous du seuil de 52.5 copies/ml en 190 jours de traitements environ ( $\approx 6.5$  mois). Elle perd 95% de sa valeur en seulement 51 jours de traitement. La commande optimale calculée se caractérise par des doses maximales de médicaments au début du traitement ( $u \approx 1$ ), puis des doses de plus en plus faibles qui se stabilisent autour d'un point d'équilibre ( $u \approx 0.75$  ici).

*Résultats (voir Figure 9.1) :* La charge virale passe en dessous du seuil de 52.5 copies/ml en  $\sim 190$  jours de traitements ( $\sim 6.5$  mois). Elle perd 95% de sa valeur en seulement 51 jours de traitement optimal. Le temps de passage en dessous du seuil de 52.5 copies/ml est assez long à cause de la convergence asymptotique du

processus. On peut donc considérer que les résultats obtenus sont satisfaisants vis à vis les objectifs cliniques.

#### 9.2.4-b Application au patient 97

La Figure 9.2 montre l'application de la commande optimale au cas du patient 97. Les paramètres utilisés sont donc ceux qui ont été estimés précédemment (voir section 7.3.3, page 82) pour le patient 97.

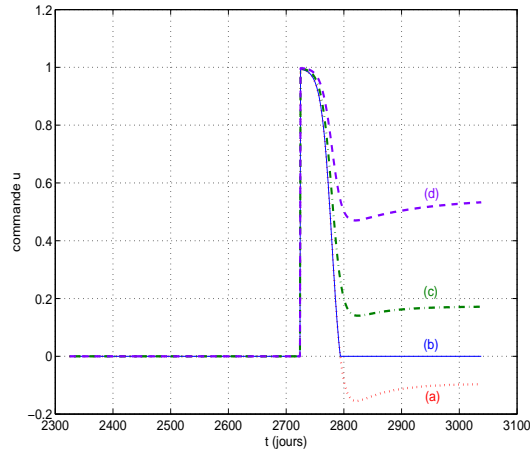


FIGURE 9.2 – Patient 97 – (a) est la commande calculée sans tenir compte de la contrainte  $u > 0$  ni de la prolifération. (b) est la commande (a) mais saturée pour respecter les contraintes sur  $u$ . (c) est la commande obtenue dans le cas où on approxime la prolifération par une constante  $p = 0.1$ . (d) obtenue en approxinant cette fois de la prolifération par un terme du type  $pT$ , avec  $p = 0.01$ . En effet, en considérant que  $r \sim 1e-2$ ,  $V \sim 1e4$ ,  $T \sim 1e1$ , on a  $p(T, V) = rT \frac{V}{K+V} \sim 0.1$  et  $r \frac{V}{K+V} \sim 0.01$ .

*Résultats (voir Figures 9.2 et 9.3) :* Les commandes calculées permettent de maintenir le niveau de la charge virale à un niveau de 50 copies/ml. Leurs effets sur la charge virale sont "presque" les mêmes. L'objectif est atteint, dans tous les cas, en 70 jours de traitement environ. On constate que la prolifération des CD4+ sains améliore le niveau de la quantité de CD4+ sains (résultat attendu). En revanche, les doses de médicaments nécessaires au maintien de la virémie à 50 copies sont de plus en plus fortes avec la prolifération. Ceci est dû au fait que la production de CD4+ infectés est directement proportionnelle au produit  $TV$ . En effet, ce modèle ne prend pas en compte la dynamique des CD8+ (cellules cytotoxiques responsables de la destruction des CD4+ infectés) comme ça été fait dans [11], [14], [21] et [20]). On imagine bien que si ce phénomène est pris en compte dans un modèle plus complet, il pourrait contribuer à faire baisser ces doses de médicament puisque les cellules CD4+ saines (T helpers) aident les cellules CD8+ dans leur processus d'élimination des cellules infectées.



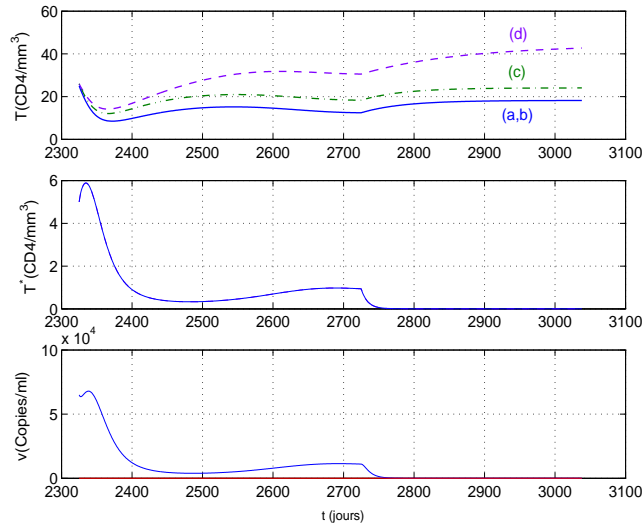


FIGURE 9.3 – Patient 97 – Dynamiques de  $T$ ,  $T^*$  et  $v$  après application des commandes (a), (b), (c), et (d) à  $t = 2720$  j. Dans tous les cas, l'évolution de  $T^*$  et de  $v$  reste presque la même pour ces 4 commandes. Le suivi de trajectoire est assuré après environ 70 jours de traitement.

### 9.3 Conclusions et Perspectives

Un résultat important est l'allure de la commande optimale calculée ici. L'analyse de la dynamique de cette commande nous renseigne sur le fait qu'on n'est pas obligé d'avoir une inhibition totale du processus d'infection ( $u = 1$ ) pour que les objectifs fixés soient atteints. Cependant, un problème subsiste. La mise en pratique de la commande calculée ne pourra se faire que si on arrive à dissocier le paramètre  $\beta$  estimé (qui tient compte implicitement du traitement précédemment administré au patient) de l'infectivité réelle du virus. Ceci nécessitera donc la mise en place de nouvelles approches de modélisation qui nous permettraient d'estimer  $u$  indépendamment de  $\beta$ . Une solution à ce problème serait par exemple d'arriver à modéliser, à l'aide de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique ([63], [25]), l'action effective des médicaments sur la dynamique de l'infection.

Cinquième partie

Conclusions et Perspectives



## Chapitre 10

# Conclusions et Perspectives

Ce travail de recherche a permis d'étudier la faisabilité de l'utilisation de la modélisation mathématique de l'infection VIH pour une aide au diagnostic précoce des personnes infectées.

### 10.1 Synthèse

Dans la première partie de ce rapport, nous avons présenté la modélisation mathématique de l'infection. Trois modèles ont été présentés : le modèle 3D standard et deux nouveaux modèles (le 4Dctl et 5Dctl) que nous avons introduits pour le besoin de cette étude. Ces deux derniers, contrairement au modèle 3D, permettent d'étudier la dynamique des cellules cytotoxiques sur la dynamique de l'infection.

La seconde partie a été consacrée à l'étude de l'identifiabilité des systèmes non-linéaires. L'identifiabilité des systèmes dynamiques en temps continu et discret a été étudiée dans les chapitres 4 et 5. Nous avons montré que les modèles 3D, 4Dctl et 5Dctl en temps continu et discret sont identifiables à partir seulement de la charge virale, le taux de CD4 et/ou de CD8 mesurés. L'analyse, au chapitre 6, des relations entre l'identifiabilité des systèmes en temps continu et celle des systèmes en temps discret (discrétisés par expansion en séries de Taylor), nous a permis de révéler certaines propriétés intéressantes de l'identifiabilité des systèmes non-linéaires. Nous avons montré qu'un système en temps continu est identifiable si et seulement si son discrétisé (par approximation polynomiale) l'est. En revanche, l'analyse des propriétés d'identifiabilité révèle que la propriété d'identifiabilité globale (solution unique) du système en temps continu peut être perdue après discrétisation de ce système à un ordre supérieur à 1. Dans ce cas, il peut y avoir dégénérescence des solutions du problème d'identification et si cette dégénérescence survient, elle est proportionnelle à l'ordre de discrétisation du système continu. Le cas de la discrétisation exacte n'a pas été abordée et reste un problème ouvert.

Dans la troisième partie, l'application des modèles 3D, 4D et 5Dctl pour l'aide au diagnostic clinique des personnes infectées par le VIH a été étudiée. Le problème d'identification des paramètres de l'infection a été présenté au chapitre 7.

Ceci a consisté à mettre en place des techniques de calcul capables de calculer les paramètres de l'infection à partir d'un nombre minimal de mesures de la virémie, du taux de CD4 et/ou de CD8. Le faible nombre de données auquel nous sommes confronté, nous a amené à introduire une nouvelle approche pour l'estimation des paramètres. Cette approche est basée sur une exploration – par essais aléatoires – de l'espace des paramètres et permet d'avoir non seulement une estimation robuste des paramètres recherchés, mais aussi une estimation de l'incertitude sur ces paramètres calculés.

Dans la quatrième partie, l'aide au diagnostic clinique des malades a été présentée. Le recrutement spécifique de patients dans un essai clinique du CHU (l'essai EDV05) a aussi été présenté. Nous avons montré comment les paramètres estimés, peuvent être utilisés pour caractériser et interpréter l'échec immunologique et virologique. Les résultats obtenus (grâce à l'essai clinique EDV05) montrent que les patients en échec immunologique peuvent être précocement diagnostiqués via l'analyse mathématique des paramètres identifiés. Le cas de l'échec virologique a aussi été abordé, mais la possibilité d'un découplage de l'effet des inhibiteurs de la transcriptase inverse et des inhibiteurs de la protéase sur les paramètres  $k$  et  $\beta$  n'a pas pu être mise en évidence de manière effective.

Enfin la commande de l'infection a été abordée dans la dernière partie de ce rapport. Nous avons fait un état de l'art des contributions qui existent sur cette problématique. Un exemple de commande optimale du type H2 avec suivi de trajectoire pour la charge virale a été présenté. Nous avons montré que la dynamique de l'infection peut être pilotée de manière optimale tout en respectant les recommandations cliniques usuelles.

## 10.2 Contributions de la thèse

Nos principales contributions à la suite de ce travail de thèse sont les suivantes

- Deux nouveaux modèles qui permettent d'étudier de manière effective l'action des cellules CD8 dans la dynamique l'infection VIH ont été introduits.
- De l'étude de l'identifiabilité des systèmes dynamiques, nous avons mis en évidence les relations qui existent entre l'identifiabilité des systèmes continus et leurs discrétisés (par approximation polynomiale).
- Mise en place d'une méthode d'identification du type Monte-Carlo pour l'identification des paramètres de l'infection avec un nombre minimal de mesures cliniques.
- Définition d'un protocole d'étude clinique spécifique à cette étude. Ce essai clinique a permet de recueillir des données plus riches pour l'analyse des modèles mathématiques.
- Enfin, la faisabilité de l'application de ces outils mathématiques à l'aide au diagnostic clinique a été pleinement mise en évidence dans l'essai clinique EDV05. Les résultats obtenus révèlent un outil simple qui permet d'avoir une bonne prédiction de l'échec (ou du succès) immunologique chez le malade. Une première version d'un logiciel de calcul des paramètres a été développée.

Son objectif, dans l'avenir, est de permettre au clinicien de pouvoir calculer pour le malade des indicateurs qui constitueraient pour lui une aide dans le suivi thérapeutique du patient.

### 10.3 Recommandations

Suite à cette étude, nous pouvons émettre certaines recommandations sur l'échantillonnage des données cliniques pour l'analyse des modèles.

- L'essai clinique EDV05 nous a enseigné que l'échantillonnage du taux de CD4 devrait être plus espacé dans l'avenir. En effet, étant donné que le taux de CD4 est très sensible aux infections quotidiennes d'agents pathogènes, il peut révéler des dynamiques "hautes fréquences" non prédictrices de l'infection VIH si les mesures de CD4 sont trop rapprochées.

### 10.4 Perspectives et problèmes ouverts

Les principales perspectives ouvertes par ces contributions sont les suivantes.

- UN DIAGNOSTIC PERSONNALISÉ POUR CHAQUE MALADE : L'objectif de ces travaux est de mettre en place un outil fiable qui permet un diagnostic personnalisé du patient grâce aux informations complémentaires fournies par l'analyse mathématique. L'une des perspectives à moyen terme est donc la mise en place de protocoles d'études cliniques qui permettraient de *valider* et de *consolider* à plus grande échelle les résultats obtenus jusqu'ici. Ceci pourrait passer par l'intégration d'autres réseaux NADIS<sup>®</sup> <sup>a</sup> dans ces protocoles d'étude.
- PRISE EN COMPTE DES CO-INFECTIONS DU TYPE VHC ET B : Une modélisation prenant en compte une co-infection du type VHC ou B (des modèles existent dans [3]) doit être envisagée à plus long terme. En effet, les personnes infectées par le VIH, compte tenu de leur immuno-dépression, sont très souvent sujets à des co-infections du type hépatique. D'après les estimations faites dans [1], l'infection par le VHC touche en France plus de 25% des personnes infectées par le VIH. En ce qui concerne le VHB, ce chiffre est estimé à plus de 5%.
- STRATÉGIE DE COMMANDE OPTIMALE DE L'INFECTION : L'estimation des paramètres de l'infection ouvre des portes nouvelles dans l'application effective des théories de la commande optimale des systèmes dynamiques pour la mise en place de thérapies optimales pour les personnes infectées par le VIH. Pour nous automaticien, ceci ne pourra se faire que si on arrive à faire le lien entre les doses médicaments administrées et leurs effets effectifs sur la dynamique de l'infection. La modélisation de la pharmacodynamique et de la pharmacocinétique des substances médicamenteuses et la validation de ces modèles doivent donc être étudiées.

---

a. NADIS<sup>®</sup> est un logiciel qui permet d'avoir une base de donnée nationale – et officielle – accessible par les hôpitaux français. Il permet de faciliter et d'optimiser la gestion des malades VIH/HVB/HVC en France : [http://www.nadis.fr/Nadis\\_accueil.htm](http://www.nadis.fr/Nadis_accueil.htm).



Sixième partie

*Annexes*





# Annexe A

## Calculs

### A.1 Expressions de $S$ , $T$ , $U$ , $V$ , $W$ , $X$ , $Y$

Les expressions de  $S$ ,  $T$ ,  $U$ ,  $V$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  dans l'expression du Jacobien donné par l'équation (4.4.107), page (50), ont été générées sous Mathematica®.

En adoptant donc les notations  $y_1 = y1$ ,  $\dot{y}_1 = y1p$ ,  $y_2 = y2$ ,  $\dot{y}_2 = y2p$ ,  $y_3 = y3$ ,  $\dot{y}_3 = y3p$ ,  $\ddot{y}_3 = y3pp$  et  $y_3^{(3)} = y3ppp$ , on a

$$S = \frac{1}{\theta_1^3 (y3p + y3 \theta_2) \theta_3^2 \theta_4^2} (2 (y3p + y3 \theta_2)^3 \theta_3 \theta_4^2 (y3pp + y3 y3p \theta_3 + y3p \theta_5 + \theta_2 (y3p + y3 (y3 \theta_3 + \theta_5))) \theta_{14} + \theta_1^3 \theta_3^2 \theta_4 (\theta_3 \theta_4 (y1p y3 y3p + y1 (y3p^2 + y3 y3pp) + y3 (y1p y3 + 2 y1 y3p) \theta_2 - y1 y3 (y3p + y3 \theta_2) \theta_7) - y1 y3 (y3p + y3 \theta_2) \theta_6 \theta_{14}) + \theta_1 (y3p + y3 \theta_2)^2 (\theta_3^2 \theta_4^2 (y3pp + y3 y3p \theta_3 + y3p \theta_5 + \theta_2 (y3p + y3 (y3 \theta_3 + \theta_5))) (\theta_7 - \theta_{13}) - \theta_3 \theta_4 (y1 \theta_4 (y3pp + 2 y3 y3p \theta_3 + y3p \theta_5 + \theta_2 (y3p + y3 (2 y3 \theta_3 + \theta_5))) - (y3pp + y3 y3p \theta_3 + y3p \theta_5 + \theta_2 (y3p + y3 (y3 \theta_3 + \theta_5))) \theta_6 + y2 (y3p + y3 \theta_2) (\theta_7 - \theta_{13})) \theta_{14} - y2 (y3p + y3 \theta_2) \theta_6 \theta_{14}^2))$$

---

$$T = \frac{1}{(y3p + y3 \theta_2)^2} \left( y3 y3pp^2 - \frac{1}{\theta_1^2 \theta_3^2 \theta_4^2} (y1 y3 (-y3p^2 + y3 y3pp) \theta_1^3 \theta_3^3 \theta_4^2 + (y3p + y3 \theta_2)^3 \theta_3 \theta_4^2 (y3p^2 + 2 y3 y3pp + 3 y3 y3p (y3 \theta_3 + \theta_5) + 3 y3 \theta_2 (y3p + y3 (y3 \theta_3 + \theta_5))) \theta_{14} + \theta_1 (y3p + y3 \theta_2)^2 (2 y3^2 (y3p + y3 \theta_2) \theta_3^3 \theta_4^2 (\theta_7 - \theta_{13}) - \theta_3 \theta_4 (y1 \theta_4 (y3p^2 + y3 y3pp + 2 y3 y3p \theta_5 + 2 y3 \theta_2 (y3p + y3 \theta_5)) - (y3p^2 + y3 y3pp + 2 y3 y3p \theta_2 + 2 y3 (y3p + y3 \theta_2) \theta_5) \theta_6 + 2 y2 y3 (y3p + y3 \theta_2) (\theta_7 - \theta_{13})) \theta_{14} - 2 y2 y3 (y3p + y3 \theta_2) \theta_6 \theta_{14}^2 + \theta_3^2 \theta_4 (\theta_4 (y3p^2 + y3 y3pp + 2 y3 y3p \theta_5 + 2 y3 \theta_2 (y3p + y3 \theta_5)) (\theta_7 - \theta_{13}) - 2 y3^2 (y3p + y3 \theta_2) (2 y1 \theta_4 - \theta_6) \theta_{14})) - \theta_1^2 \theta_3 \theta_4 (y3 (y3p + y3 \theta_2)^2 \theta_3^2 \theta_4 (-3 y3p + (1 + y1) y3 \theta_7 - y1 y3 \theta_{13}) + (y3p + y3 \theta_2)^2 (y3p + y3 \theta_5) \theta_6 \theta_{14} + \theta_3 (\theta_4 (-3 y3p^2 y3pp - (y3p^2 + y3 y3pp) \theta_2 (2 y3p + y3 \theta_2) - 2 y3p (y3p + y3 \theta_2)^2 \theta_5 + (y3p + y3 \theta_2)^2 (y3p + y3 \theta_5) \theta_7) - y3^2 (y3p + y3 \theta_2)^2 (y1^2 \theta_4 - (1 + y1) \theta_6) \theta_{14})) \right)$$

---

$$U = \frac{1}{\theta_1^2 (y3p + y3 \theta_2) \theta_3^3 \theta_4^2} (\theta_1^3 \theta_3^3 \theta_4^2 (y1p y3 y3p + y1 (y3p^2 + y3 y3pp) + y3 (y1p y3 + 2 y1 y3p) \theta_2 - y1 y3 (y3p + y3 \theta_2) \theta_7) + (y3p + y3 \theta_2)^3 \theta_3 \theta_4^2 (y3pp + y3p \theta_5 + \theta_2 (y3p + y3 \theta_5)) \theta_{14} - \theta_1^2 (y3p + y3 \theta_2) \theta_3 \theta_4 (\theta_3^2 \theta_4 (y3p^2 + 2 y3 y3pp + y3 (3 y3p \theta_2 - (1 + y1) (y3p + y3 \theta_2) \theta_7 + y1 (y3p + y3 \theta_2) \theta_{13})) + (y3pp + y3p \theta_5 + \theta_2 (y3p + y3 \theta_5)) \theta_6 \theta_{14}) - \theta_1 (y3p + y3 \theta_2)^2 (y3 (y3p + y3 \theta_2) \theta_3^3 \theta_4^2 (\theta_7 - \theta_{13}) + \theta_3 \theta_4 (y1 \theta_4 (y3pp + y3p \theta_5 + \theta_2 (y3p + y3 \theta_5)) - (y3pp + y3p \theta_2 + (y3p + y3 \theta_2) \theta_5) \theta_6 + y2 (y3p + y3 \theta_2) (\theta_7 - \theta_{13})) \theta_{14} + 2 y2 (y3p + y3 \theta_2) \theta_6 \theta_{14}^2))$$

---

$$V = \frac{1}{\theta_1 \theta_3^2 \theta_4^2} (\theta_{14} (\gamma_3 (\gamma_3 p - \theta_1 + \gamma_3 \theta_2) (\gamma_3 p - \gamma_1 \theta_1 + \gamma_3 \theta_2) \theta_3^2 \theta_4 \theta_6 + \\ \theta_3 \theta_4 ((\gamma_3 p - \theta_1 + \gamma_3 \theta_2) (\gamma_3 p p + \gamma_3 p \theta_2 + (\gamma_3 p + \gamma_3 \theta_2) \theta_5) \theta_6 + \gamma_2 (\gamma_3 p + \gamma_3 \theta_2)^2 (-\theta_7 + \theta_{13})) - \\ 2 \gamma_2 (\gamma_3 p + \gamma_3 \theta_2)^2 \theta_6 \theta_{14}))$$


---

$$W = \frac{1}{\theta_1^2 \theta_3 \theta_4} (- (\gamma_3 p + \gamma_3 \theta_2)^3 \theta_4 \theta_{14} + \theta_1 (\gamma_3 p + \gamma_3 \theta_2)^2 (\theta_3 \theta_4 (-\theta_7 + \theta_{13}) + (\gamma_1 \theta_4 - \theta_6) \theta_{14}) + \\ \theta_1^2 (\theta_3 \theta_4 (-2 (\gamma_3 p p + \gamma_3 p \theta_2) + (\gamma_3 p + \gamma_3 \theta_2) \theta_7) + (\gamma_3 p + \gamma_3 \theta_2) \theta_6 \theta_{14}))$$


---

$$X = \frac{1}{\theta_1 \theta_3^2 \theta_4^2} (\theta_{14} (- (\gamma_3 p - \theta_1 + \gamma_3 \theta_2) \theta_3 \theta_4 \\ (\gamma_3 p p + \gamma_3 (\gamma_3 p - \gamma_1 \theta_1) \theta_3 + \gamma_3 p \theta_5 + \theta_2 (\gamma_3 p + \gamma_3 (\gamma_3 \theta_3 + \theta_5))) + \gamma_2 (\gamma_3 p + \gamma_3 \theta_2)^2 \theta_{14}))$$


---

$$Y = \frac{1}{\theta_1 \theta_3 \theta_4} (- (\gamma_3 p - \theta_1 + \gamma_3 \theta_2) \theta_3 \theta_4 \\ (\gamma_3 p p + \gamma_3 (\gamma_3 p - \gamma_1 \theta_1) \theta_3 + \gamma_3 p \theta_5 + \theta_2 (\gamma_3 p + \gamma_3 (\gamma_3 \theta_3 + \theta_5))) + \gamma_2 (\gamma_3 p + \gamma_3 \theta_2)^2 \theta_{14})$$

## Annexe B

# Fonctionnement du logiciel de calcul

### B.1 Principe de fonctionnement

Le principe de fonctionnement est de permettre à un utilisateur distant d'initialiser la procédure d'estimation des paramètres et de visualiser les résultats. Seules les ressources processeurs du serveur sont donc sollicitées. L'outil a été développé à partir de trois langages de programmations.

- Le C/C++ utilisé pour la programmation du noyau. Les procédures et fonctions C/C++ utilisées dans ce noyau sont décrites dans la section B.4 ci-après.
- Un langage de gestion de bases de données : le MySQL. Les données et les résultats d'estimations sont sauvegardés sur le serveur dans une base de données MySQL.
- Le Php pour la gestion de l'affichage dynamique des pages Web. Il sert de pont entre l'utilisateur, le noyau et la base de données.

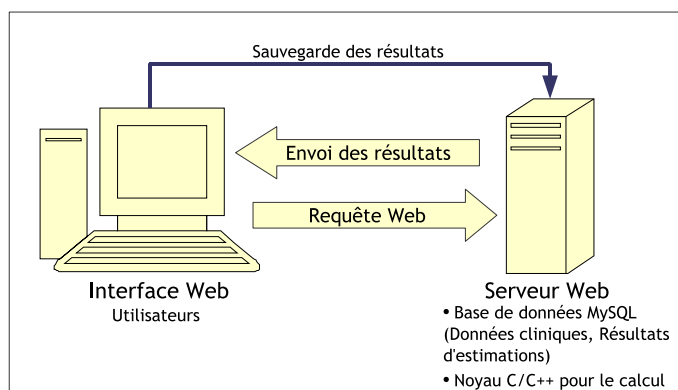


FIGURE B.1 – Description du logiciel de calcul des paramètres de l'infection. Accessible *via* l'adresse <http://www.irccyn.ec-nantes.fr/vih>. Cet outil est équipé d'un noyau C++ pour les simulations et d'une base de données MySQL pour la gestion des données (sauvegarde des données cliniques et des résultats d'estimations).

### B.2 Description de l'interface Web

Le logiciel dispose principalement de 3 panneaux

1. Le panneau **Dossier Patient** permet de visualiser le dossier médical du patient : l'évolution du taux de CD4, CD8 et de la charge virale. Les traitements suivis par le patient sont aussi accessibles *via* ce panneau.
2. Le panneau **Calcul des paramètres** permet d'exécuter l'estimation des paramètres et de gérer les résultats des estimations (enregistrement, visualisation)
3. Le panneau **Options/Réglages** permet de régler les paramètres de l'algorithme d'estimation. Ces paramètres sont réglables à partir d'un certain nombre de variables qui sont détaillées ci-après.

### B.3 Vocabulaire des variables utilisées par le logiciel

7 variables sont utilisées pour le réglage de l'algorithme.

Variable	Initialisation	Description
Modèle	3D, 4Dctl ou 5Dctl	Choix du modèle à étudier
Solveur	CTM ou DTM	Choix du solveur à utiliser. CTM pour utiliser le modèle en temps continu, DTM pour le modèle en temps discret d'ordre 1.
Prolifération	OUI ou NON	Permet de pendre en compte ou non la prolifération dans le modèle. OUI considérer la prolifération et NON sinon.
Nbrnd	Entier naturel < 1000	Nombre de réalisations aléatoires des conditions initiales effectués la procédure d'estimation.
Paramètres connus	×	Permet de fixer les paramètres dont les valeurs sont, <i>à priori</i> , connues. Ces paramètres ne seront pas calculés par l'algorithme.
Bornes des paramètres	×	Fixe les bornes des intervalles admissibles pour chaque paramètre.
Bornes des conditions initiales	×	Fixe les bornes des intervalles dans lesquels les conditions initiales doivent être aléatoirement choisies.

TABLE B.1 – Variables utilisateurs pour le réglage de l'algorithme d'estimation.

### B.4 Description des fonctions et procédures C/C++ utilisées

```
inline double *zeros(unsigned long int n);
```

Génère un vecteur de longueur `n` contenant des zéros (0).

```
inline double *ones(unsigned long int n);
```

Génère un vecteur de longueur `n` contenant des uns (1).

```
inline HIVcdata BUILDcdata(unsigned long int length, double *t,
double *cd4, double *ctl, double *v, double *icstaticval, bool
*icstaticflag);
```

Constructeur de l'objet `HIVcdata` qui contient les données cliniques mesurées de CD4, CD8 et V.

- `length` : Nombre de données.
- `t` : Vecteur temps de longueur = `length`. Contient les instants d'échantillonnage des données cliniques.
- `cd4`, `cd8`, `ctl`, `v` : Vecteurs de dimension de longueur = `length`. Contiennent les échantillons de CD4, CD8, CTL et de charge virale mesurés.
- `icstaticval` : Vecteur (de dimension égal au nombre de paramètres) qui contient les valeurs des paramètres qui doivent être fixés.
- `icstaticflag` : Vecteur de variables booléennes (de dimension égal au nombre de paramètres). Si `icstaticflag[i]=true`, le  $i^e$  paramètre sera fixé à la valeur `icstaticval[i]`. Ce paramètre ne sera donc pas estimé par l'algorithme. Si `icstaticflag[i]=false`, le  $i^e$  paramètre sera estimé quelque soit la valeur de `icstaticval[i]`.

```
inline HIVsdata BUILDSdata(const unsigned long int length, const
HIVvec<double> t, const HIVvec<double> cd4s, const HIVvec<double> cd4i,
const HIVvec<double> ctl, const HIVvec<double> v);
```

Constructeur de l'objet `HIVcdata` qui contient les données simulées des CD4 sains, CD4 infectés, CD8 et V après estimation des paramètres.

- `length` : Nombre de données.
- `t` : Vecteur temps de longueur = `length`. Contient les instants d'échantillonnage des données cliniques.
- `cd4s`, `cd4i`, `ctl`, `v` : Vecteurs de dimension de longueur = `length`. Contiennent respectivement les valeurs simulées des CD4 sains, infectés, de CTL et de charge virale avec les paramètres estimés.

```
void SETstaticp(HIVopt & OPTION);
```

Fixe certains paramètres à zéro en fonction du modèle choisi en modifiant la variable `OPTION`. De manière structurelle, un seul modèle est utilisé dans l'algorithme : le modèle 4Dctl. Travailler avec le modèle 3D revient donc à fixer les paramètres  $q$ ,  $\lambda$ ,  $a$  et  $\alpha$  à zéro dans l'algorithme d'estimation. `OPTION` contient les options et réglages de l'algorithme, c'est à dire le modèle choisi.

Le modèle 5Dctl n'est pas encore implémenté dans le logiciel.

```
HIVsdata DTMsolver(const HIVvec<double> xin, const unsigned long
int N, const double cd4s0, const double cd4i0, const double ctl0, const
double v0, const HIVopt OPTION);
```

Solveur des systèmes en temps discret.

- `xin` est le vecteur paramètre à utiliser pour résoudre le système.
- `N` est l'horizon de temps désiré après simulation (on simule les dynamiques jusqu'à  $t = N$ ).
- `cd4s0`, `cd4i0`, `ctl0`, `v0` sont respectivement les conditions initiales du taux de CD4 sains, infectés, de CTL, et V.
- `OPTION` contient les options choisies pour l'algorithme d'estimation.

```
HIVsdata CTMsolver(const HIVvec<double> xin, const unsigned long
int N, const double cd4s0, const double cd4i0, const double ctl0, const
double v0, const HIVopt OPTION);
```

Solveur des systèmes en temps continu. L'algorithme de Runge-Kutta à pas fixe est utilisé.

- `xin` est le vecteur paramètre à utiliser pour résoudre le système.
- `N` est l'horizon de temps désiré après estimation.
- `cd4s0`, `cd4i0`, `ctl0`, `v0` sont respectivement les conditions initiales du taux de CD4 sains, infectés, de CTL, et V.
- `OPTION` contient les options choisies pour l'algorithme d'estimation.

```
HIVsdata sim(const HIVvec<double> xin, const HIVvec<double> tin,
const double cd4s0, const double cd4i0, const double ctl0, const
double v0, double* minval, const HIVopt OPTION);
```

Choisit le solveur (`CTMsolver` ou `DTMsolver`) adéquat en fonction des options (`OPTION`) choisies et initialise la simulation des dynamiques avec ce solveur.

- `xin` est le vecteur paramètre à utiliser pour résoudre le système.
- `tin` est le vecteur temps des données cliniques. La procédure simule les dynamiques du modèle choisi jusqu'à `tin[end]`, la valeur finale du vecteur `tin`.
- `cd4s0`, `cd4i0`, `ctl0`, `v0` sont respectivement les conditions initiales du taux de CD4 sains, infectés, de CTL, et V.
- `minval` est un vecteur qui contient les valeurs minimales atteintes par les taux de CD4 sains, infectés, de CTL, et charge virale V simulés (utilisé pour vérifier que toutes les dynamiques sont toujours  $> 0$ ).
- `OPTION` contient les options choisies pour l'algorithme d'estimation.

```
double objfun(const HIVvec<double> x, const HIVcdata cDATA, const HIVopt
OPTION);
```

Calcule la fonction objectif.

- `x` est le vecteur paramètre utilisé par les solveurs `CTMsolver` et `DTMsolver`.
- `cDATA` contient les données cliniques.
- `OPTION` contient les options les réglages pour l'algorithme.

Cette fonction utilise la fonction `sim`.

```
void search(HIVvec<double> &x0, double &fval, int &nfun, const
double ftol, const HIVcdata cDATA, const HIVopt OPTION);
```

Exécute la recherche des solutions au problème d'estimation. Utilise la méthode d'optimisation du simplex non-linéaire qui utilise la fonction objectif `objfun` décrite ci-dessus.

- `x0` est le simplex initial. Permet d'initialiser l'algorithme.
- `fval` renvoie la valeur de la fonction objectif à la solution optimale. `nfun` renvoie le nombre d'évaluations de la fonction objectif effectué durant la procédure d'estimation. `ftol` est la tolérance choisie sur la fonction objectif. Critère d'arrêt de l'algorithme.
- `cDATA` contient les données cliniques.

- `OPTION` contient les options/réglages de l'algorithme. La fonction renvoie la valeur optimale trouvée *via* la variable `x0`.

`HIVcdata GETcdata(char* file, double& t0, double& tf);`

Récupère les données cliniques dans le fichier `file`. Le fichier est construit et généré à partir du script `Php` en fonction des choix de l'utilisateur.

- `file` est le fichier qui contient les données du patient et les options/réglages.
- `t0`, `tf` définit l'intervalle de temps sur lequel on désire faire l'estimation des paramètres. L'estimation se fera donc pour les données cliniques allant de `t0` à `tf`.

`HIVopt GEToptions(char* file);`

Récupère les options et réglages de l'algorithme dans le fichier `file`. Ce fichier est construit et généré à partir du script `Php` en fonction des choix des variables utilisateur (voir Table B.1).

`void SAVESdata(char* file, HIVsdata sDATA);`

Sauve les données simulées `sDATA` *via* la fonction `sim` dans le fichier `file`. `sDATA` contient les dynamiques des CD4 sains, infectés, de CTL et de V simulées avec les paramètres estimés. Le fichier `file` est utilisé par le script `Php` pour l'affichage des résultats.

`HIVvec<double> GETicrnd(HIVopt OPTION, HIVcdata cDATA);`

Génère de manière aléatoire, selon une loi uniforme, les conditions initiales de l'algorithme d'optimisation. Ces valeurs sont choisies dans les intervalles (**Bornes des conditions initiales**) spécifiés par l'utilisateur (voir Table B.1). Ces informations sont contenues dans la variable `OPTION`.

`int main(int argc, char *argv[], char *env[]);`

**PROCÉDURE PRINCIPALE.** Son fonctionnement requière les fonctions décrites ci-dessus et est illustré par la Figure B.2 ci dessous.

La variable `argv` est un vecteur qui contient l'ID du patient étudié et le répertoire dans lequel les résultats doivent être sauvegardés.



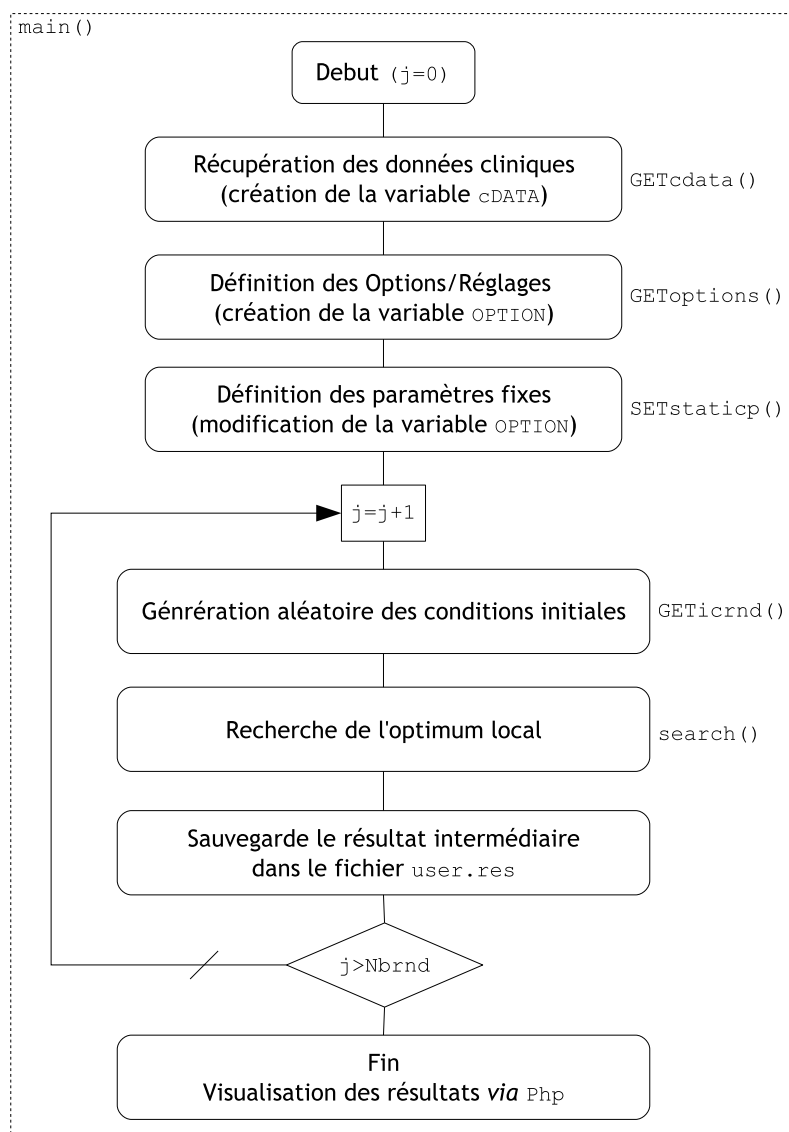


FIGURE B.2 – Description schématique du fonctionnement de la procédure principale `main()`. Le fichier `user.res` (où "user" = nom de l'utilisateur) contient les `Nbrnd` résultats d'estimation.

## Annexe C

# Données cliniques et paramètres des patients de l'essai EDV05

### C.1 Patient 01xxxx

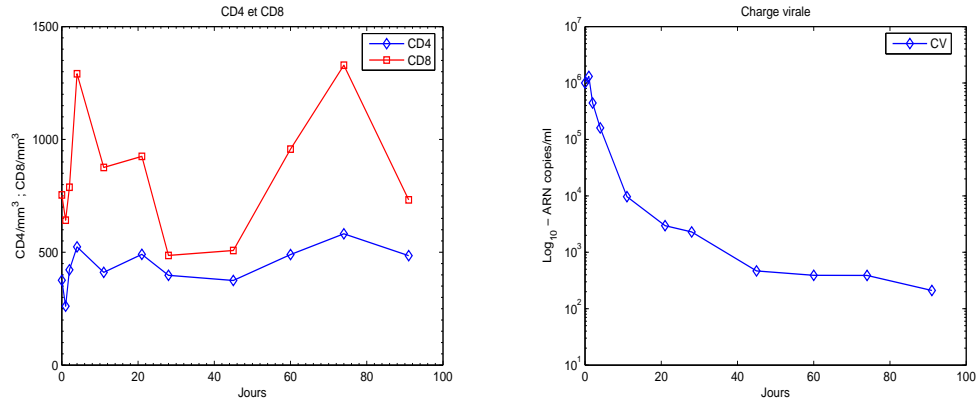


FIGURE C.1 – DONNÉES CLINIQUES DU PATIENT 01

Paramètres	Estimations $\hat{\theta}$	IC <sub>50%</sub>
$s$ ( $\text{mm}^{-3}\text{j}^{-1}$ )	5.62	[3.62 ; 8.69]
$\delta$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.012	[0.005 ; 0.018]
$\beta$ ( $\text{ml j}^{-1}$ )	1.81e-7	[6.42e-8 ; 4.19e-7]
$r$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.014	[0.006 ; 0.027]
$K$ ( $\text{ml}^{-1}$ )	2386.76	[1054.80 ; 4326.60]
$\mu$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.03	[0.02 ; 0.04]
$k$ ( $\text{mm}^3\text{ml}^{-1}\text{j}^{-1}$ )	0.14	[0.00 ; 2.41]
$c$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.29	[0.29 ; 0.29]

TABLE C.1 – PARAMÈTRES DU PATIENT 01. Les estimations sont faites avec les 11 échantillons de données.

## C.2 Patient 02xxxx

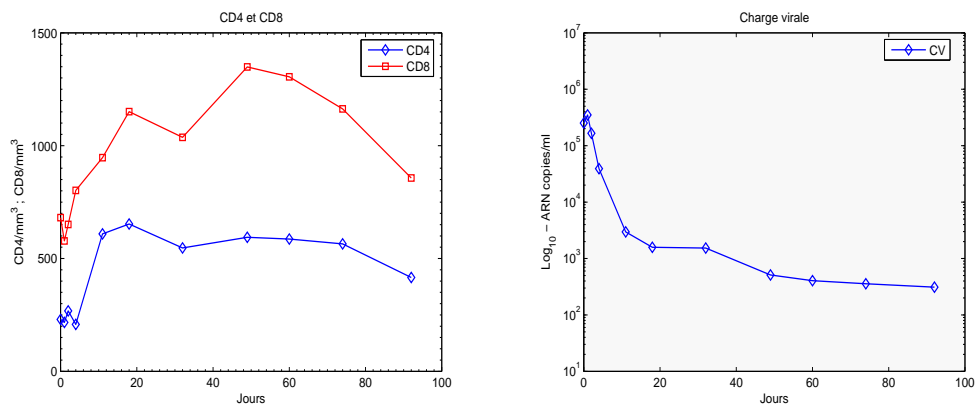


FIGURE C.2 – DONNÉES CLINIQUES DU PATIENT 02

Paramètres	Estimations $\hat{\theta}$	IC <sub>50%</sub>
$s$ ( $\text{mm}^{-3}\text{j}^{-1}$ )	6.37	[3.34 ; 12.53]
$\delta$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.011	[0.006 ; 0.021]
$\beta$ ( $\text{ml j}^{-1}$ )	$1.07\text{e-}8$	[ $4.80\text{e-}12$ ; $4.52\text{e-}7$ ]
$r$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.025	[0.010 ; 0.044]
$K$ ( $\text{ml}^{-1}$ )	1988.75	[714.48 ; 4556.65]
$\mu$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.03	[0.02 ; 0.09]
$k$ ( $\text{mm}^3\text{ml}^{-1}\text{j}^{-1}$ )	0.03	[0.00 ; 15.79]
$c$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.25	[0.25 ; 0.27]

TABLE C.2 – PARAMÈTRES DU PATIENT 02. Les estimations sont faites avec les 11 échantillons de données.

## C.3 Patient 03xxxx

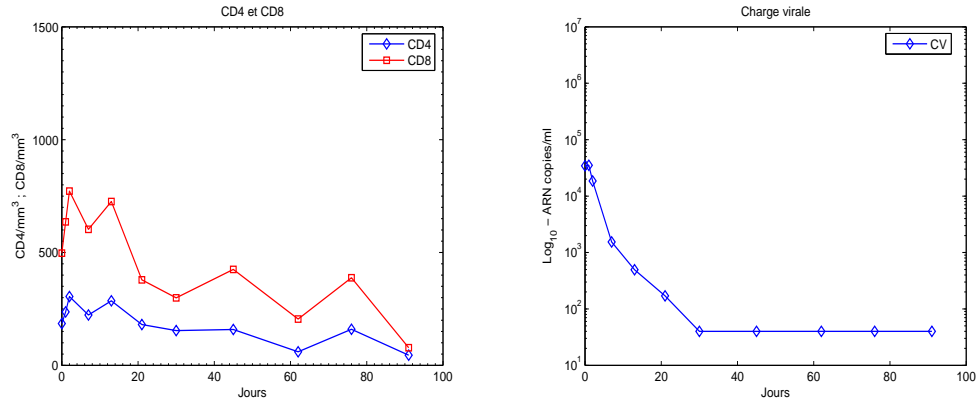


FIGURE C.3 – DONNÉES CLINIQUES DU PATIENT 03

Paramètres	Estimations $\hat{\theta}$	IC <sub>50%</sub>
$s$ (mm <sup>-3</sup> j <sup>-1</sup> )	0.54	[0.03 ; 1.82]
$\delta$ (j <sup>-1</sup> )	0.015	[0.011 ; 0.026]
$\beta$ (ml j <sup>-1</sup> )	8.83e-7	[4.94e-8 ; 3.45e-6]
$r$ (j <sup>-1</sup> )	0.019	[0.008 ; 0.031]
$K$ (ml <sup>-1</sup> )	2068.84	[730.50 ; 4195.12]
$\mu$ (j <sup>-1</sup> )	0.04	[0.02 ; 0.10]
$k$ (mm <sup>3</sup> ml <sup>-1</sup> j <sup>-1</sup> )	0.00	[0.00 ; 0.21]
$c$ (j <sup>-1</sup> )	0.26	[0.26 ; 0.27]

TABLE C.3 – PARAMÈTRES DU PATIENT 03. Les estimations sont faites avec les 11 échantillons de données.

## C.4 Patient 04xxxx

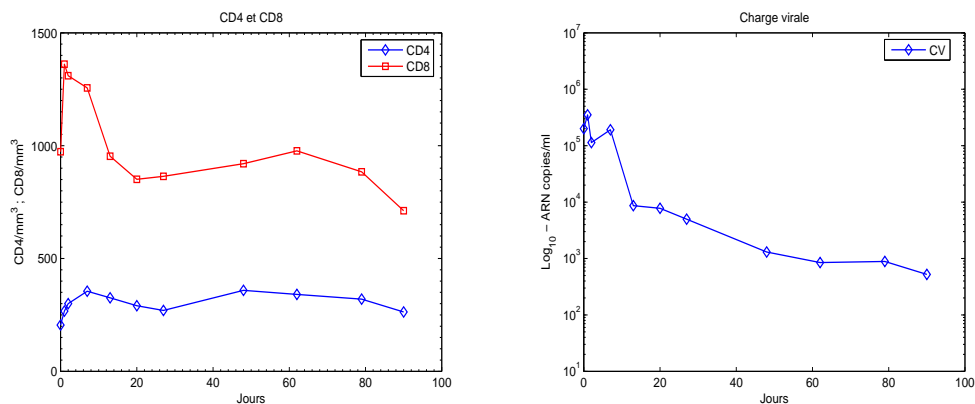


FIGURE C.4 – DONNÉES CLINIQUES DU PATIENT 04

Paramètres	Estimations $\hat{\theta}$	IC <sub>50%</sub>
$s$ ( $\text{mm}^{-3}\text{j}^{-1}$ )	3.98	[1.39 ; 6.50]
$\delta$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.013	[0.006 ; 0.023]
$\beta$ ( $\text{ml j}^{-1}$ )	$1.04\text{e-}7$	[ $2.52\text{e-}10$ ; $8.15\text{e-}7$ ]
$r$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.015	[0.007 ; 0.026]
$K$ ( $\text{ml}^{-1}$ )	2240.47	[829.52 ; 4545.02]
$\mu$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.06	[0.02 ; 0.12]
$k$ ( $\text{mm}^3\text{ml}^{-1}\text{j}^{-1}$ )	0.60	[0.00 ; 3098.94]
$c$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.11	[0.11 ; 1.77]

TABLE C.4 – PARAMÈTRES DU PATIENT 04. Les estimations sont faites avec les 11 échantillons de données.

## C.5 Patient 05xxxx

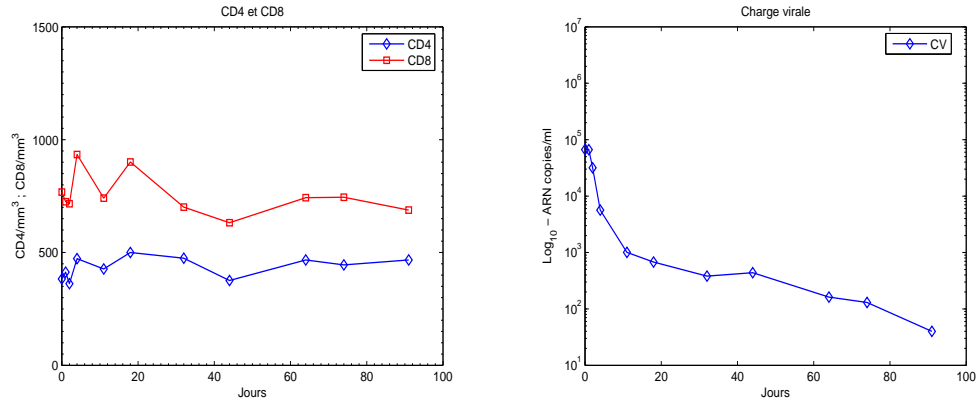


FIGURE C.5 – DONNÉES CLINIQUES DU PATIENT 05

Paramètres	Estimations $\hat{\theta}$	IC <sub>50%</sub>
$s$ ( $\text{mm}^{-3}\text{j}^{-1}$ )	4.37	[2.39 ; 8.93]
$\delta$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.011	[0.004 ; 0.019]
$\beta$ ( $\text{ml j}^{-1}$ )	$5.03\text{e-}7$	[ $7.06\text{e-}8$ ; $1.99\text{e-}6$ ]
$r$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.018	[0.008 ; 0.032]
$K$ ( $\text{ml}^{-1}$ )	2323.37	[858.39 ; 4609.30]
$\mu$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.04	[0.02 ; 0.10]
$k$ ( $\text{mm}^3\text{ml}^{-1}\text{j}^{-1}$ )	0.00	[0.00 ; 0.19]
$c$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.32	[0.32 ; 0.32]

TABLE C.5 – PARAMÈTRES DU PATIENT 05. Les estimations sont faites avec les 11 échantillons de données.

## C.6 Patient 06xxxx

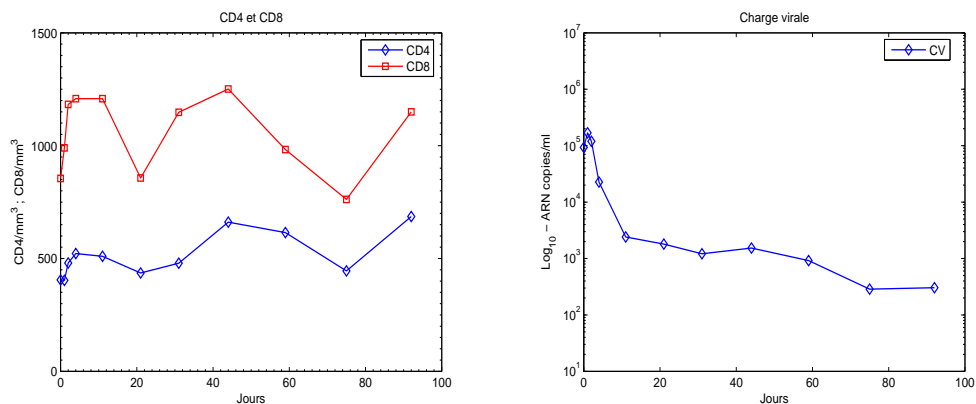


FIGURE C.6 – DONNÉES CLINIQUES DU PATIENT 06

Paramètres	Estimations $\hat{\theta}$	IC <sub>50%</sub>
$s$ ( $\text{mm}^{-3}\text{j}^{-1}$ )	5.19	[3.28 ; 9.81]
$\delta$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.009	[0.004 ; 0.016]
$\beta$ ( $\text{ml j}^{-1}$ )	3.35e-8	[7.06e-8 ; 1.99e-6]
$r$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.015	[0.005 ; 0.029]
$K$ ( $\text{ml}^{-1}$ )	1668.15	[367.28 ; 4450.59]
$\mu$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.11	[0.03 ; 0.23]
$k$ ( $\text{mm}^3\text{ml}^{-1}\text{j}^{-1}$ )	29.61	[0.00 ; 1192.30]
$c$ ( $\text{j}^{-1}$ )	0.19	[0.18 ; 1.18]

TABLE C.6 – PARAMÈTRES DU PATIENT 06. Les estimations sont faites avec les 11 échantillons de données.

Septième partie

Listes des Tables & Figures





# Liste des tableaux

2.1	Liste non exhaustive des inhibiteurs de la transcriptase inverse les plus utilisés. Certains médicaments tels que le Combivir (AZT+3TC) sont des combinaisons d'autres ARV. . . . .	12
2.2	Liste non exhaustive des inhibiteurs de la protéase les plus utilisés. . . . .	13
3.1	Liste paramètres du modèle 3D. $T$ et $T^*$ sont exprimés en $\text{mm}^{-3}$ et $V$ en $\text{ml}^{-1}$ . . . . .	17
3.2	Liste des paramètres du modèle 4Dctl. Les CD4 et les CTL sont exprimés en $\text{mm}^{-3}$ . La charge virale est exprimée en $\text{ml}^{-1}$ . . . . .	21
3.3	Liste des paramètres du modèle 5Dctl. Les autres paramètres sont disponibles dans la Table 3.2. Les CD4 et CTL sont exprimés en $\text{mm}^{-3}$ . La charge virale est exprimée en $\text{ml}^{-1}$ . . . . .	23
4.1	Identifiabilité e/s des modèles 3D, 4Dctl, et 5Dctl. La liste des choix possibles de mesures (T4,T8,V) est non exhaustive pour les modèles 4Dctl et 5Dctl. Le symbole $\times$ signifie qu'aucune mesure n'est requise. . . . .	52
7.1	Description des principaux essais utilisés pour mesurer de la charge virale [45] (liste non exhaustive). Certaines firmes expriment la charge virale en UI (Unité Internationale). 1 copie d'ARN du VIH-1 vaut $1.64 \pm 0.1$ UI selon le standard de l'OMS ([45],[46]). . . . .	77
7.2	Valeurs des paramètres estimés. $\text{IC}_{50\%} = [\text{Q3}; \text{Q1}]$ est l'intervalle de confiance à 50%. C'est l'intervalle (autour de l'optimum réel) dans lequel on a 50% de chance de trouver l'optimum réel. . . . .	83
7.3	Paramètres du patient 97 sur une période de l'infection. Le fait que $\text{IQR}(r) \gg r$ montre bien que l'estimation de $r$ reste soumise à de fortes incertitudes pour ce patient. . . . .	85
7.4	L'algorithme d'inversion ensembliste SIVIA. . . . .	93
8.1	Source : [1]. Quand débiter un traitement antirétroviral ? . . . . .	97
8.2	Description des 6 patients inclus dans l'étude EDV05. L'âge moyen était égal à 39.8 ans. Le jour $J_0$ marque le jour du 1 <sup>er</sup> prélèvement sanguin pour le patient. Les données de ces patients et leurs paramètres estimés sont présentés dans l'Annexe C. . . . .	101
8.3	Planning des mesures durant l'essai clinique. Le jour $J_0$ correspond au jour du premier prélèvement sanguin pour le patient. Le jour $J_i$ est égal à $J_0 + i$ . . . . .	102
8.4	PATIENTS SANS ÉCHEC IMMUNOLOGIQUE. Paramètres $s$ , $\delta$ calculés avec le MODÈLE 3D + prolifération. Les estimations sont faites successivement aux 6 <sup>e</sup> , 7 <sup>e</sup> , ..., et 11 <sup>e</sup> prélèvements de sang. 'e-type' est l'écart type associé à la moyenne des paramètres estimés aux différents échantillons. $\rho$ est le taux variation (en %) des paramètres dans le temps. . . . .	103
8.5	PATIENT EN ÉCHEC IMMUNOLOGIQUE. Paramètres $s$ , $\delta$ estimés avec le MODÈLE 3D + prolifération. Au 6 <sup>e</sup> échantillon (à $J_{21}$ ), le potentiel immunitaire ( $\Lambda_{\max} = 146.58/\text{mm}^3$ ) calculé prédit un échec immunologique pour le patient 03. Cette prédiction est confirmée à $M_1$ (après le 7 <sup>e</sup> échantillon). . . . .	104
8.6	PARAMÈTRES DES 6 PATIENTS. Ces paramètres sont calculés avec le MODÈLE 4DCTL + prolifération. . . . .	105
B.1	Variables utilisateurs pour le réglage de l'algorithme d'estimation. . . . .	128
C.1	PARAMÈTRES DU PATIENT 01. Les estimations sont faites avec les 11 échantillons de données. . . . .	133

C.2	PARAMÈTRES DU PATIENT 02. Les estimations sont faites avec les 11 échantillons de données. . . . .	134
C.3	PARAMÈTRES DU PATIENT 03. Les estimations sont faites avec les 11 échantillons de données. . . . .	135
C.4	PARAMÈTRES DU PATIENT 04. Les estimations sont faites avec les 11 échantillons de données. . . . .	136
C.5	PARAMÈTRES DU PATIENT 05. Les estimations sont faites avec les 11 échantillons de données. . . . .	137
C.6	PARAMÈTRES DU PATIENT 06. Les estimations sont faites avec les 11 échantillons de données. . . . .	138

# Table des figures

1.1	25 ans de VIH/SIDA – Évolution du nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde depuis 1980. Aujourd’hui, 40,3 millions ( [36,7 - 45,3 millions] ) de personnes vivent avec le VIH d’après le bilan 2005 de l’ONUSIDA. . . . .	5
2.1	Le cycle de vie du VIH dans l’organisme. Cas particulier de l’infection d’une cellule T CD4. . . . .	10
2.2	Sites d’action des RTI et des PI. . . . .	13
2.3	Les 3 phases de l’évolution de l’infection VIH/SIDA. . . . .	14
3.1	Description schématique du modèle 3D de l’infection VIH. . . . .	17
3.2	SIMULATION DU MODÈLE 3D avec $s = 7$ , $\delta = 0.007$ , $\beta = 4.21e-7$ , $\mu = 0.0999$ , $k = 99$ , $c = 0.3$ , et $(T_0; T_0^*; V_0) = (1000; 0; 100)$ . On a $R_0 = 1.39 > 1$ et un état d’équilibre en phase asymptotique égal à $(T_e; T_e^*; V_e) = (719.07; 19.69; 6496.04)$ . . . . .	18
3.3	SIMULATION DU MODÈLE 4DCTL. Évolution du taux de CD4 sains et du taux de CTL pour $q = 1e-7$ (lignes —), $q = 1e-5$ (tirets - -), $q = 5e-5$ (pointillés . . .), $q = 9e-5$ (tirets + pointillés - . -). . . . .	21
3.4	SIMULATION DU MODÈLE 4DCTL. Évolution du taux de CD4 infectés et de la charge virale pour $q = 1e-7$ (lignes —), $q = 1e-5$ (tirets - -), $q = 5e-5$ (pointillés . . .), $q = 9e-5$ (tirets + pointillés - . -). . . . .	22
3.5	SIMULATION DU MODÈLE 5DCTL. Évolution du taux de CTL naïfs et du taux de CTL activés pour $q = 1e-7$ (lignes —), $q = 1e-5$ (tirets - -), $q = 5e-5$ (pointillés . . .), $q = 9e-5$ (tirets + pointillés - . -). . . . .	23
3.6	SIMULATION DU MODÈLE 5DCTL. Évolution du taux de CD4 sains, du taux de CD4 infectés et de la virémie pour $q = 1e-7$ (lignes —), $q = 1e-5$ (tirets - -), $q = 5e-5$ (pointillés . . .), $q = 9e-5$ (tirets + pointillés - . -). . . . .	24
6.1	Implémentation sous <b>Mathematica</b> de l’algorithme de discrétisation (par approximation polynomiale) pour le modèle 3D de l’infection VIH. . . . .	64
7.1	<i>Source</i> : dossier marquage CE Amplicor HIV-1 Monitor Roche [46]. Zone de linéarité des méthodes Amplicor HIV-1 Monitor v1.5 standard et ultrasensible. La concentration nominale, (en abscisse) correspond la charge virale réelle (la charge virale vraie). On assiste à une réponse linéaire entre 50 ( $\log_{10} = 1.70$ ) et au minimum 100 000 ( $\log_{10} = 5.00$ ) copies/ml pour la technique ultrasensible, et entre 400 ( $\log_{10} = 2.60$ ) et au minimum 750 000 ( $\log_{10} = 5.87$ ) copies/ml pour la technique standard. Vue la forte corrélation entre ces méthodes (même droite de régression), on peut les considérer comme équivalentes dans leur domaine de linéarité conjoint <i>i.e.</i> entre 400 et 100 000 copies/ml. . . . .	78
7.2	<i>Source</i> : [41]. Corrélation de l’essai Versant 3.0 avec l’essai Amplicor HIV-1 Monitor 1.5. Ces résultats montrent une bonne corrélation des deux techniques avec un coefficient de corrélation linéaire $r = 0.9504$ . En moyenne, l’écart entre les valeurs obtenues avec ces deux techniques a été estimée à $0.187 \log_{10}$ copies/ml ( <i>i.e.</i> un facteur 1.538), ce qui n’est pas négligeable. . . . .	78
7.3	Estimation par exploration aléatoire de l’espace des paramètres. $\mathcal{O}_{\Theta_0}$ est l’application qui à $\Theta_0 \subseteq \mathbb{I}_{\Theta_0}$ associe l’ensemble de solutions $\hat{\Theta} \subset \mathbb{I}_{\hat{\Theta}}$ . . . . .	80

7.4	Distribution des solutions avec une précision sur $x$ et sur $\mathbf{J}(x)$ assez faible et égale à 0.25. On a $\hat{x} = \text{mediane}(\mathcal{D}) = -2.4908$ avec un intervalle interquartile $\text{IQR} = Q3 - Q1 = 0.1$ . $Q1$ est le premier quartile de la distribution et $Q3$ est le troisième. Le second quartile $Q2$ correspond à la médiane ( $Q2 = \hat{x}$ ). . . . .	81
7.5	Les distributions des paramètres estimés. Les paramètres académiques réels sont $\theta^* = [10, 0.01, 1e-7, 0.09, 1000, 0.3]$ . . . . .	84
7.6	Simulation des dynamiques : les données sans bruit (— — tirets+pointillés), les données avec bruits (○ cercle), et les dynamiques simulées après estimation(— lignes). . . . .	84
7.7	Distributions des paramètres du patient 97. . . . .	85
7.8	Estimation avec le modèle discret d'ordre 1. On observe un seul pic en 0.289 pour l'estimation de $c$ . . . . .	86
7.9	Estimation avec le modèle discret d'ordre 2. On assiste cette fois à une duplication de la valeur de l'estimation de $c$ . Deux pics distincts observés : le premier en 0.289 (l'original) et le second en 1.7 (le dupliqué). . . . .	87
7.10	Données cliniques du patient 01 (○ cercles). Simulation avec les paramètres calculés (— lignes). Ces paramètres sont $s = 5.92$ , $\delta = 0.011$ , $\beta = 1.97e-7$ , $r = 0.013$ , $\mu = 0.03$ , $k = 0.45$ , $c = 0.29$ . . . . .	87
7.11	Description du logiciel de calcul des paramètres de l'infection. Accessible <i>via</i> l'adresse <a href="http://www.irccyn.ec-nantes.fr/vih">http://www.irccyn.ec-nantes.fr/vih</a> . Cet outil est équipé d'un noyau C/C++ pour les simulations et d'une base de données MySQL pour la gestion des données (sauvegarde des données cliniques et des résultats d'estimations). . . . .	88
8.1	L'échantillonnage des données est programmé de sorte à avoir des mesures rapprochées pendant le stade transitoire de la charge virale. 4 prélèvements sont effectués dans la première semaine de l'essai. Les prélèvements sont ensuite de plus en plus espacés dans le temps. . . . .	102
8.2	CHARGES VIRALES DES 6 PATIENTS DU PROTOCOLE EDV05. Voir Annexe C pour plus de détails. $\langle V_0 \rangle$ est la moyenne des charges virales initiales des patients de la cohorte. En moyenne, la charge virale perd plus de 90% de sa valeur en seulement 10 jours de traitement. . . . .	106
9.1	Le traitement est administré à partir de $t = 300j$ . La charge virale passe en dessous du seuil de 52.5 copies/ml en 190 jours de traitements environ ( $\approx 6.5$ mois). Elle perd 95% de sa valeur en seulement 51 jours de traitement. La commande optimale calculée se caractérise par des doses maximales de médicaments au début du traitement ( $u \approx 1$ ), puis des doses de plus en plus faibles qui se stabilisent autour d'un point d'équilibre ( $u \approx 0.75$ ici). . . . .	114
9.2	Patient 97 – (a) est la commande calculée sans tenir compte de la contrainte $u > 0$ ni de la prolifération. (b) est la commande (a) mais saturée pour respecter les contraintes sur $u$ . (c) est la commande obtenue dans le cas où on approxime la prolifération par une constante $p = 0.1$ . (d) obtenue en approximant cette fois de la prolifération par un terme du type $pT$ , avec $p = 0.01$ . En effet, en considérant que $r \sim 1e-2$ , $V \sim 1e4$ , $T \sim 1e1$ , on a $p(T, V) = rT \frac{V}{K+V} \sim 0.1$ et $r \frac{V}{K+V} \sim 0.01$ . . . . .	115
9.3	Patient 97 – Dynamiques de $T$ , $T^*$ et $v$ après application des commandes (a), (b), (c), et (d) à $t = 2720 j$ . Dans tous les cas, l'évolution de $T^*$ et de $v$ reste presque la même pour ces 4 commandes. Le suivi de trajectoire est assuré après environ 70 jours de traitement. . . . .	116
B.1	Description du logiciel de calcul des paramètres de l'infection. Accessible <i>via</i> l'adresse <a href="http://www.irccyn.ec-nantes.fr/vih">http://www.irccyn.ec-nantes.fr/vih</a> . Cet outil est équipé d'un noyau C++ pour les simulations et d'une base de données MySQL pour la gestion des données (sauvegarde des données cliniques et des résultats d'estimations). . . . .	127
B.2	Description schématique du fonctionnement de la procédure principale <code>main()</code> . Le fichier <code>user.res</code> (où "user" = nom de l'utilisateur) contient les <code>Nbrnd</code> résultats d'estimation. . . . .	132
C.1	DONNÉES CLINIQUES DU PATIENT 01 . . . . .	133
C.2	DONNÉES CLINIQUES DU PATIENT 02 . . . . .	134
C.3	DONNÉES CLINIQUES DU PATIENT 03 . . . . .	135
C.4	DONNÉES CLINIQUES DU PATIENT 04 . . . . .	136
C.5	DONNÉES CLINIQUES DU PATIENT 05 . . . . .	137

---

C.6	DONNÉES CLINIQUES DU PATIENT 06 . . . . .	138
-----	---	-----



Huitième partie

Index & Bibliographie





# Bibliographie

- [1] JF. Delfraissy. *Prise en charge des personnes infectées par le VIH : Recommandations du groupe d'experts*. Médecine Science, Paris, flammarion edition, 2004. Available at [www.ladocumentationfrancaise.fr/brp/notices/044000467.shtml](http://www.ladocumentationfrancaise.fr/brp/notices/044000467.shtml).
- [2] JF. Delfraissy. *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH : Recommandations du groupe d'experts*. Médecine Science, Paris, flammarion edition, 2002. Available at [www.ladocumentationfrancaise.fr/brp/notices/034000460.shtml](http://www.ladocumentationfrancaise.fr/brp/notices/034000460.shtml).
- [3] M. A. Nowak and R. M. May. *Virus dynamics : Mathematical principles of immunology and virology*. Oxford University Press, 2002.
- [4] A. S. Perelson, D. Kirschner, and R. DeBoer. The dynamics of HIV infection of CD4+ t cells. *Mathematical Biosciences*, 114(1) :81–125, March 1993.
- [5] P. Essunger and A. S. Perelson. Modelling HIV infection of CD4+ T cell subpopulations. *J. Theor. Biol.*, 170(4) :367–391, October 1994.
- [6] Xiping Wei et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*, 373 :117–122, January 1995.
- [7] David D. Ho et al. Rapid turnover of plasma virion and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, 373 :123–126, January 1995.
- [8] D. Kirschner and G. F. Webb. A model for treatment strategy in the chemotherapy of AIDS. *Bulletin of Mathematical Biology*, 58 :367–390, 1996.
- [9] A. S. Perelson, A. U. Neumann, M. Markowitz, J. M. Leonard, and D. D. Ho. HIV-1 dynamics in vivo : Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, 271 :1582–1586, 1996.
- [10] A. S. Perelson and P. W. Nelson. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Review*, 41(1) :3–44, 1999.
- [11] R. Arnaout, M. A. Nowak, and D. Wodarz. HIV-1 dynamics revisited : Biphasic decay by cytotoxic T lymphocyte killing. *Proc. Royal Society*, 267 :1347–1354, 2000.
- [12] X. Xia and C. H. Moog. Identifiability of nonlinear systems with application to HIV/AIDS models. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 48(2) :330–336, February 2003.
- [13] M. A. Jeffrey, X. Xia, and I. K. Graig. When to initiate HIV therapy : A control theoretic approach. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 50(11) :1213–1220, 2003.

- [14] R. Zurakowski and R. A. Teel. A model predictive control based scheduling method for HIV therapy. *Journal of Theoretical Biology*, pages 368–382, July 2006.
- [15] D. A. Ouattara. Mathematical analysis of the HIV-1 infection : Parameter estimation, therapies effectiveness, and therapeutical failures. In *27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medecine and Biology Society (EMBC'05)*, Shanghai, China, September 2005.
- [16] D. A. Ouattara and C. H. Moog. Modelling of the hiv/aids infection : an aid for an early diagnosis of patients. Book chapter in *Biology and control theory : current challenges*, Springer Verlag, Springer Series in Lecture Notes in Control and Information Sciences (LNCIS), 2007.
- [17] A. S. Perelson et al. Decay characteristics of HIV-1 infected compartment during combination therapy. *Nature*, 387 :188–191, 1997.
- [18] D. Wodarz and M. A. Nowak. CD8 memory, immuonodominance, and antigenic escape. *Eur. J. Immunol.*, 30 :2704–2712, 2000.
- [19] D. Wodarz et al. A new therory of cytotoxic T-lymphocyte memory : Implication for the HIV treatement. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 355 :329–343, 2000.
- [20] J. Kim, W. H. Kim, H. B. Chung, and C. C. Chung. Constant drug dose leading long-term non-progressor for HIV-infected patients with RTI and PI. In *44th IEEE Conference on Decision and Control, and the European Control Conference 2005*, Seville, Spain, December 2005.
- [21] H. Shim, S.-J. Han, C. C. Chung, S. W. Nam, and J. H. Seo. Optimal scheduling of drug treatment for HIV infection : Continuous dose control and receding horizon control. *International Journal of Control, Automation, and Systems*, 1(3), September 2003.
- [22] J. Alvarez-Ramirez et al. Feedback control of the chemotherapy of HIV. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 10(9) :2207–2219, 2000.
- [23] D. Kirschner, S. Lenhart, and S. Serbin. Optimal control of the chemotherapy of HIV. *J. Math. Biol.*, 35 :775–792, 1997.
- [24] R. A. Filter. Dynamic HIV/AIDS parameter estimation with application. MEng(Electronic Eng) Dissertation, University of Preotria, South Africa, 2005.
- [25] A. M. Jeffrey. *A control theoretic approach to HIV/AIDS drug dosage desing and timing the initiation of therapy*. PhD thesis, University of Preotria, South Africa, July 2006.
- [26] D. Kirschner and G. F. Webb. Understanding drug resistance for monotherapy treatment of HIV infection. *Bulletin of Mathematical Biology*, 59(4) :763–785, 1997.
- [27] R. Bellman and K. J. Åström. On structural identifiability. *Math. Biosci.*, 7 :329–339, 1970.
- [28] E. Tse and J. J. Anton. On the identifiability of parameters. *IEEE Transactions on Automatic Control*, AC-17(5) :637–646, Oct. 1972.

- [29] K. Glover and J. C. Willmens. Parametrization of linear dynamical systems : Canonical forms and identifiability. *IEEE Transactions on Automatic Control*, AC-19(6) :640–646, Dec. 1974.
- [30] M. S. Grewal and K. Glover. Identifiability of linear and nonlinear dynamical systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, AC-24(6) :833–827, Dec. 1976.
- [31] J. J. Distephano III. On the relationship between structural identifiability and the controllability, observability properties. *IEEE Transactions on Automatic Control*, AC-22(4) :637–646, Aug. 1977.
- [32] J. Jacquez. Further comments on 'on the relationships between structural identifiability and the controllability, observability properties'. *IEEE Transactions on Automatic Control*, AC-23(5) :966, Oct. 1978.
- [33] J. J. Distephano III and C. Cobelli. On parameter and structural identifiability : Nonunique observability/reconstructibility for identifiable systems, others ambiguities, and new definitions. *IEEE Transactions on Automatic Control*, AC-25(4) :830–833, Aug. 1980.
- [34] F. Mori and J. J. Distephano III. Optimal nonuniform sampling interval and test-input design for identification of physiological systems from very limited data. *IEEE Transactions on Automatic Control*, AC-24(6) :893–900, Dec. 1979.
- [35] E. T. Tunali and T.-J. Tarn. New results for identifiability of nonlinear systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, AC-32(2) :146–154, Febr. 1987.
- [36] X. Xia. Estimation of HIV/AIDS parameters. *Automatica*, 39 :1983–1988, 2003.
- [37] G. Conte, C. H. Moog, and A. M. Perdon. *Nonlinear Control Systems*. Springer-Verlag, London, U.K., 1999.
- [38] S. Nõmm. *Realization and Identifiability of Discrete-time Nonlinear Systems*. PhD thesis, Tallinn University of Technology (Estonia), Ecole Centrale de Nantes (France), 2004. ISBN : 9985-59-440-1 / ISSN : 1406-4723.
- [39] L. Wein, S. Zenio, and M. A. Nowak. Dynamics multidrug therapies for HIV : A theoretic approach. *J. Theor. Biol.*, 185 :15–29, 1997.
- [40] R. A. Filter and X. Xia. A penalty function to HIV/AIDS model parameter estimation. In *13th IFAC Symposium on System Identification*, Rotterdam, 2003.
- [41] A. Berger et al. Comparative evaluation of the COBAS Amplicor HIV-1 Monitor<sup>TM</sup> ultrasensitive test, the new COBAS AmpliPrep/COBAS Amplicor HIV-1 Monitor<sup>TM</sup> and the versant HIV RNA 3.0 assays for quantitation of HIV-1 RNA in plasma samples. *Journal of Clinical Virology*, 33 :43–51, 2005.
- [42] I. T. Prud'homme et al. Amplicor HIV Monitor, NASBA HIV-1 RNA QT and Quantiplex HIV RNA version 2.0 viral load assays : a Canadian evaluation. *Journal of Clinical Virology*, 11 :189–202, 1998.

- [43] R. Galli, L. Merrick, M. Friesenhahn, and R. Ziermann. Comprehensive comparison of the Versant<sup>®</sup> HIV-1 RNA 3.0 (bDNA) and COBAS Amplicor HIV-1 Monitor<sup>®</sup> 1.5 assays on 1000 clinical specimens. *Journal of Clinical Virology*, 34 :245–252, 2005.
- [44] K. Israel-Ballard et al. Taqman rt-pcr and Versant<sup>®</sup> HIV-1 RNA 3.0 (bDNA) assay quantification of HIV-1 RNA viral load in breast milk. *Journal of Clinical Virology*, 34 :253–256, 2005.
- [45] T. J. Liegler and R. M. Grant. Nucleic acid-based HIV-1 viral load assays, May 2006. Available at [http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb\\_-02-02-02-01#S1X](http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb_-02-02-02-01#S1X). HIV InSite Knowledge Base (<http://hivinsite.ucsf.edu>).
- [46] Fiches Techniques de la Firme Roche. Available at <http://www.roche-diagnostics.fr>.
- [47] J. A. Nelder and R. Mead. A simplex method for function minimization. *Computer Journal*, 7 :308–313, 1965.
- [48] I. D. Landau et al. *IC2 Systèmes Automatisés : Identification des systèmes*. Hermes Science Europe publications, Paris, 2001.
- [49] R. Marino and P. Tomei. Global adaptive observers for nonlinear systems via filtered transformation. *IEEE Trans. Automat. Contr.*, AC-37 :1239–1245, 1992.
- [50] R. Marino and Tomei P. *Non linear Control Design : Geometric, Adaptive and Robust*. PRENTICE HALL information and system sciences series, Paris, 1995.
- [51] Deylon B. Zhang, Q. A new approach to adaptive observer design for MIMO systems. In *American Control Conference (ACC'2001)*, 2001.
- [52] L. Jaulin, M. Kieffer, O. Didrit, and E. Walter. *Applied Interval Analysis*. Springer-Verlag, September 2001. ISBN : 1-85233-219-0.
- [53] A. Neumaier. *Introduction to Numerical Analysis*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, September 2001.
- [54] C. H. Moog, D. A. Ouattara, C. Francois-Brunet, F. Bugnon, V. Ferre, E. Andre-Garnier, and F. Raffi. Modélisation mathématique de l'infection VIH pour une aide à l'évaluation précoce du succès ou de l'échec thérapeutique. In *1er Forum de recherches fondamentales et cliniques sur le VIH : du patient au laboratoire*, Paris, France, April 2006.
- [55] C. H. Moog, D. A. Ouattara, C. Francois-Brunet, F. Bugnon, V. Ferre, E. Andre-Garnier, and F. Raffi. Mathematical modelling of HIV infection for an aid in the early diagnosis of therapeutical failures. In *XVI International AIDS Conference*, Toronto, Canada, August 2006. Ref. CDA0120 on <http://www.aids2006.org>.
- [56] F. Bialefore and C. E. D'Attellis. Exact linearisation and control of an HIV-1 predator-prey model. In *27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medecine and Biology Society*, Shanghai, China, September 2005.

- [57] I. Craig and X. Xia. Can HIV/AIDS be controlled? *IEEE Control systems Magazine*, pages 80–83, February 2005.
- [58] D. A. Ouattara and C. H. Moog. Identification, linéarisation et commande optimale du modèle 3D de l'infection VIH-1. In *Conférence Internationale Francophone d'Automatique, CIFA 2006*, Bordeaux, France, 2006.
- [59] B. Mozas. Linearization of a HIV/AIDS model. Travail de Fin d'Etude d'ingénieur (TFE), Ecole Centrale de Nantes, France, 2002.
- [60] U.S. Dept. Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, May 2006. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
- [61] W. M. Wonham. *Linear Multivariable Control : a Geometric Approach*. Springer-Verlag, New York, 1985.
- [62] P. de Larminat, G. Lebrete, and S. Puren. About some interconnection between LTR and RPIS. In *7th Mediterranean Conference on Control and Automation (MED99)*, Haifa, Israel, June 1999.
- [63] S. J. Hurwitz and R. F. Scinazi. Development of a pharmacodynamic model for HIV treatment with nucleoside reverse transcriptase on protease inhibitors. *Antiviral Research*, 56 :113–127, 2002.